

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 22 septembre 2016
Par Mme MARQUET Mélanie**

**Réservoir et transmissibilité des bactéries
antibiorésistantes : le portage sain chez l'homme.**

Membres du jury :

Président : Madame NEUT Christel, Maître de conférences en Bactériologie-Virologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Madame BALDUYCK Malika, Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier à la faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur DUBUQUOY Laurent, Chercheur à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Lille, dans l'équipe UMR995-LIRIC.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoît DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique

M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
	GRAVE		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie
			Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle

Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques

M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse et ma Maître de thèse,

Mme NEUT Christel,

Je ne pourrais jamais assez vous remercier pour tout le temps que vous m'avez consacré, votre gentillesse, votre disponibilité et vos précieux conseils m'auront été d'une aide inestimable tout au long de la rédaction de cette thèse.

De plus, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez accepter mes remerciements les plus sincères pour votre investissement dans une thèse qui me tenait particulièrement à cœur, et que vous avez personnellement inspirée.

A mon Jury,

Mme BALDUYCK Malika et M. DUBUQUOY Laurent,

Je voudrais vous remercier de m'honorer de votre présence et de votre savoir afin de juger cette thèse.

A mes parents,

Je vous remercie du fond du cœur pour tout le soutien, tout l'amour, tous les conseils et toute la patience dont vous avez fait preuve durant mes études. Je sais tout ce que je vous dois, je n'en serais pas arrivée là sans vous, vous m'avez donné la force de faire ce que je voulais de ma vie, et pour tout cela, je vous en serais éternellement reconnaissante.

A Simon,

Un grand merci à toi mon cœur ! Merci pour ton amour, ton soutien infaillible, tes conseils et ta patience avec moi, je sais que je suis une grande stressée et parfois un peu râleuse, alors merci de m'aimer et d'être toujours présent quand j'en ai besoin. Je t'aime.

A mes copines de fac,

A Anne-Cécile, sans qui ces études auraient été bien tristes, tu as été une binôme de TP au top ! Je te souhaite une vie remplie de bonheur avec ta magnifique famille.

A Hélène, Pauline, Dalann et Aude, un grand merci à vous les filles ! Hélas, on se sera connues sur le tard, mais vous m'avez accueilli dans votre petit groupe à bras ouverts et on aura vite remarqué nos points communs et nos passions communes (n'est-ce pas Hélène ?!). On a intérêt à rester en contact !

A ma meilleure amie,

Alexia, nous sommes inséparables depuis nos 12ans, tu es ma sœur de cœur et je voulais te remercier pour ton soutien, tu as toujours cru en moi, je t'adore !

A mon maître de stage,

M. VERHULLE Bertrand,

Un grand merci à vous pour avoir partagé avec moi tous vos précieux conseils et votre expérience, je suis le pharmacien que je voulais devenir grâce à vous, merci de m'avoir accueilli dans votre pharmacie d'abord pour apprendre et désormais pour y travailler avec une équipe formidable. Merci d'avoir cru en moi.

A mes collègues,

Merci à Martine, Marie-Renée et Pascaline ! Merci pour votre patience avec moi et pour votre gentillesse à toute épreuve, merci de m'avoir tant appris sur le métier et enfin merci de m'accueillir parmi vous.

A ma mamie,

Tu es partie bien trop vite, mais je me souviendrais toujours de ce que tu m'as dit la dernière fois que je t'ai vu. Tu as toujours cru en moi, tu savais que je parviendrais à réaliser tous mes projets... Je t'aime et ne t'oublierai jamais !

A ma nourrice,

Tu es comme ma grand-mère, pas par le sang mais par le cœur, tu m'as toujours soutenue et cela depuis ma plus tendre enfance. Tu as toujours répondu présente quand j'avais besoin d'une épaule pour pleurer ou tout simplement d'une oreille quand j'en avais gros sur le cœur. Merci d'être là, je t'aime de tout mon cœur !

LISTE DES ABREVIATIONS

BGN = Bactérie à Gram négatif

BLSE = Bêta-lactamase à spectre élargi

BMR = Bactérie(s) Multirésistante(s)

BPCO = Broncho-pneumopathie chronique obstructive

C3G = Céphalosporine de troisième génération

E-BLSE = Entérobactéries productrices de BLSE

EC-BLSE = *Escherichia coli* producteur de BLSE

ERV = Entérocoque résistant à la vancomycine

ESLD = Etablissement de soins de longue durée

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PFGE = Pulsed Field Gel Electrophoresis (électrophorèse à champ pulsé)

SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM = *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SCNRM = Staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline

TABLE DES MATIERES

I. Historique : 15

- A. Les entérobactéries productrices de BLSE [1]: 15
- B. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [2] : 18
- C. Entérocoques résistants à la vancomycine [3] : 20

II. Population analysée en fonction de son environnement :23

- A. L'impact de la localisation géographique sur le portage sain de bactéries multirésistantes :.. 23
 - 1. Distribution globale : 23
 - 2. Etude réalisée sur une population isolée : 28
- B. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les personnes admises dans un établissement de santé : 31
 - 1. L'hôpital : 32
 - 2. Les établissements de soins de longue durée : 34
 - a. Etude en Irlande : 34
 - b. Etude de prévalence en Hongrie : 37
 - 3. Comparaison entre les établissements de soins de longue durée et les hôpitaux : 38
 - a. Enquête de prévalence en Italie : 38
 - 4. Maisons de retraite : 40
 - a. En Belgique : 40
 - b. En Irlande du Nord : 41
 - c. Au Japon : 42
- C. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les enfants : 43
 - 1. La population pédiatrique en générale : 43
 - a. Vue d'ensemble : 43
 - b. Cas spécifique du Liban : 45
 - 2. Focus sur les enfants en garderie ou en crèche : 47
 - 3. Problématique d'une transmission mère-enfant : 48
 - a. Transmission verticale à l'accouchement : 48
 - 4. Cas spécifique des nouveau-nés de très faible poids de naissance : 51

III. Population analysée en fonction de son activité : 54

- A. Portage sain chez les professionnels de santé : 54
 - 1. Tour d'horizon sur la problématique avec le SARM : 54

2.	Tour d’horizon sur la problématique avec les entérobactéries productrices de BLSE :.....	57
3.	Focus sur les médecins généralistes et sur les chirurgiens orthopédistes :.....	60
a.	Chez les médecins généralistes irlandais :	60
b.	Chez les chirurgiens orthopédistes :	60
B.	Portage sain chez les personnes au contact des animaux :	63
1.	Les vétérinaires :	63
a.	Cas particulier des vétérinaires en contact avec des chevaux :	63
b.	Cas des animaux de compagnie, leurs vétérinaires et leurs propriétaires :	69
2.	Les fermiers ou les éleveurs :	71
a.	Les éleveurs de porcs :	72
b.	Les éleveurs de vaches laitières et de veaux :	78
C.	Première approche concernant la population des voyageurs :	81
1.	Différents types de déplacements :	81
2.	Les menaces de l’antibiorésistance :	81
3.	Rôle des voyageurs dans la propagation des entérobactéries productrices de nouveaux bêta-lactamases [39] :	82
a.	Bêta-lactamase à spectre élargi type CTX-M :	84
b.	Entérobactéries productrices de carbapénémases de classe A (KPC) :	84
c.	Entérobactéries productrices de carbapénémases de classe B (IMP, VIM, NDM) :	84
d.	Entérobactéries productrices de carbapénémases de classe D ou oxacillinase (OXA-48, OXA-181) :	85
e.	En conclusion :	86
4.	Etudes sur les facteurs de risque impliqués dans l’acquisition et la transmission de bactéries multirésistantes durant le voyage :	87
5.	Une étude intéressante à suivre :	94

IV. Population analysée en fonction de son état de santé : 97

A.	Portage sain de bactéries multirésistantes suite à une antibiothérapie :	97
1.	Changements apportés sur le microbiote intestinal par l’antibiothérapie :	97
a.	Les résultats d’une étude spécifique :	97
b.	Synthèse de plusieurs études sur le sujet :	100
2.	Focus sur la problématique dans la population pédiatrique pré-scolaire :	101
B.	Le portage sain de bactéries multirésistantes avec une maladie sous-jacente :	103
1.	Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients atteints du SIDA :	103
a.	Portage sain d’entérobactéries productrices de BLSE :	103
b.	Portage sain de SARM :	104

c.	Focus sur la population pédiatrique atteinte du SIDA :	108
d.	Autre exemple de portage de bactéries multirésistantes dans cette population : la tuberculose :	110
2.	Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients atteints de mucoviscidose : ..	110
a.	Composition du microbiote des voies respiratoires chez les nourrissons atteints de mucoviscidose :	111
b.	Cas particulier du SARM :	116
3.	Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients atteints de la maladie de Crohn :	118
a.	Profils de susceptibilité des bactéries présentes au niveau des intestins chez les patients souffrant de la maladie de Crohn :	118
b.	Prévalence du portage de bactéries multirésistantes dans cette population :	120
4.	Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients diabétiques :	122
a.	Prévalence et facteurs de risque de portage du SARM par les patients diabétiques : ...	123
b.	Particularités de la population diabétique hémodialysée :	126
C.	Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients sous traitement immunosuppresseur :	127
1.	Chez les patients atteints de cancer :	127
2.	Chez les patients subissant une greffe :	130
V.	Perspectives :	135
A.	Conséquences du portage sain de bactéries multirésistantes :	135
B.	Solutions potentielles vis-à-vis de cette problématique :	137

INTRODUCTION

Le contrôle du risque infectieux a transformé la médecine depuis une cinquantaine d'année. La maîtrise du risque infectieux post-opératoire dans le cadre d'intervention tel que la chirurgie invasive, les transplantations d'organes, la pose de prothèse de hanche ou de genou a sensiblement amélioré l'état de santé de millions de personnes. Avec l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, notre qualité de vie est remise en question. L'antibiorésistance se définit comme la résistance de bactéries communes responsables d'infections à des antibiotiques auxquels elles étaient jusque là sensibles. On observe donc une forte proportion de bactéries antibiorésistantes parmi celles causant des infections courantes, telles que des infections urinaires, pneumonies, infections sanguines, etc....

Le portage sain de bactéries multirésistantes se définit comme la présence de ces bactéries au niveau intestinal, cutanée et ORL entre autres, sans présenter de symptômes.

Le rapport de l'OMS de 2014 concernant la surveillance mondiale de la résistance aux antimicrobiens a déclaré que la résistance aux antibiotiques n'est désormais plus simplement une inquiétude pour l'avenir, mais bel et bien une réalité dans le monde entier, et qu'elle apporte le risque d'altérer notre habilité à traiter des infections dites « courantes » aussi bien dans la communauté que dans les hôpitaux.

Le développement de l'antibiorésistance est un phénomène naturel, cependant certaines actions de l'homme accélèrent l'émergence et la propagation de celle-ci. Notamment, l'utilisation inappropriée des antibiotiques (aussi bien chez l'homme que dans l'élevage qui représente un réservoir de bactéries antibiorésistantes non négligeable), les mauvaises pratiques de lutte contre les infections, des conditions sanitaires médiocres, favorisant la propagation de la résistance aux antibiotiques. L'antibiorésistance compromet l'efficacité des traitements antibactériens, les patients restent de ce fait contagieux plus longtemps, augmentant ainsi le risque de transmettre ces bactéries multirésistantes à d'autres patients. Faute d'une action concertée d'urgence, le monde se dirige vers une ère post antibiotiques, dans laquelle des infections courantes et des blessures sans gravité qui ont pu être traitées pendant des décennies pourront recommencer à tuer.

L'étape précédant l'infection par ces bactéries multirésistantes est bien souvent le portage sain de ces bactéries. Or, malgré une abondance d'études sur les patients infectés, la problématique du portage sain reste relativement peu abordée. Pourtant le portage sain de bactéries multirésistantes est une menace réelle et particulièrement sournoise, puisque le patient asymptomatique est plus susceptible de transmettre ces bactéries antibiorésistantes à d'autres personnes avec lesquelles il est en contact, et cela peut représenter un grand nombre de personnes qui au final constitueraient un réservoir communautaire de bactéries multirésistantes très étendu.

C'est pourquoi j'ai décidé d'aborder la problématique de l'antibiorésistance sous l'angle du portage sain, et cela en fonction de différentes catégories de population afin de déterminer celles les plus à risque d'être colonisées par ces bactéries multirésistantes.

I. Historique :

Depuis le début de leur commercialisation dans les années 1940, les antibiotiques ont prouvé être un outil inestimable contre les agents infectieux, sauvant des millions de vies.

Cependant, leur utilisation s'est élargie à un tel niveau que cela soulève beaucoup d'inquiétudes. En effet, il est estimé qu'une assez grande proportion de la population humaine (1 à 3%) utilise des antibiotiques tous les jours.

L'administration globale d'antibiotiques a augmenté de plus de 30% dans la décennie 2001-2011, et de façon alarmante, l'usage d'antibiotique de dernier recours est devenu fréquent.

Cela a mis en marche un cercle vicieux dans lequel l'utilisation accrue des antibiotiques et le développement de l'antibiorésistance se nourrissent l'un l'autre, conduisant au retour de menaces bien contrôlées par le passé, telles que les infections à entérobactéries.

Les bactéries multirésistantes (BMR) représentent actuellement un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale.

Les principales BMR rencontrées, ayant la capacité de causer des infections potentiellement sévères et qui rendent leur traitement plus difficile sont le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérocoques résistant à la vancomycine (ERV) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (E-BLSE), ce sont principalement ces bactéries antibiorésistantes que l'on va aborder dans cette thèse.

A. Les entérobactéries productrices de BLSE [1]:

Aujourd'hui en France, comme dans d'autres pays dans le monde, les BMR majoritaires sont les entérobactéries productrices de BLSE. Leur émergence est à la fois communautaire et hospitalière. De plus, les mesures d'hygiène standards ne permettent pas de répondre à la propagation des entérobactéries BLSE, leur prévalence étant en augmentation de manière constante.

Cette actuelle incapacité à endiguer cette nouvelle épidémie est due à divers facteurs, incluant l'existence d'un vaste réservoir à la fois communautaire et nosocomial d'entérobactéries BLSE, le non-respect strict des règles d'hygiène de base et la prescription non justifiée d'antibiotiques aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

Les bêta-lactamases sont des enzymes, soient acquises soient constitutionnelles, produites par les bactéries. Leur activité enzymatique entraîne l'ouverture du cycle bêta-lactame et crée un intermédiaire acyl-enzyme instable qui est ensuite dégradé en un acide inactif.

La première bêta-lactamase, ou « pénicillinase », a été décrite dans les années 1940 peu après la mise sur le marché de la pénicilline G.

Par la suite, au cours des années 1960, ont été décrites de nouvelles pénicillinases appelées TEM et SHV. Elles hydrolysaient les pénicillines et certaines céphalosporines. La commercialisation dans les années 1980 des céphalosporines de troisième génération (C3G) a permis de répondre à ces nouvelles résistances. Néanmoins, peu après leur commercialisation a été décrit un nouveau type de bêta-lactamases capables d'hydrolyser les C3G. Celles-ci furent baptisées « bêta-lactamases à spectre élargi » (BLSE) en 1989.

Les BLSE confèrent habituellement aux bactéries un phénotype de résistance aux pénicillines, aux céphalosporines de première, deuxième et troisième génération ainsi qu'à l'aztreonam. Elles sont inhibées par l'acide clavulanique. Par contre, elles ne confèrent pas de résistance vis-à-vis des carbapénèmes.

En plus des résistances conférées par la BLSE, il est observé chez ces mêmes bactéries des co-résistances vis-à-vis des quinolones, des aminosides et cotrimoxazole. Ce point est important car il traduit une réduction de l'arsenal thérapeutique.

Trois types de BLSE sont prépondérants : il s'agit de TEM, SHV et CTX-M.

Les BLSE de type TEM et SHV dérivent de TEM-1 et SHV-1 (bêta-lactamases à spectre étroit) ; en revanche les BLSE de type CTX-M retrouvées dans les entérobactéries dérivent des bêta-lactamases chromosomiques d'espèces du genre *Kluyvera*.

Avant 2002, les BLSE de types TEM et SHV étaient majoritaires, et étaient isolées en milieu hospitalier, essentiellement chez *Klebsiella pneumoniae*.

Aujourd'hui CTX-M est la BLSE la plus souvent isolée dans le monde, notamment CTX-M-15, qui est surtout retrouvée chez *Escherichia coli* dont la propension à transmettre son matériel génétique est bien connue.

Ainsi, tandis que SHV et TEM demeuraient principalement cantonnées à l'hôpital, de son côté CTX-M diffusait beaucoup plus largement dans la communauté, notamment au cours d'infections urinaires et de bactériémies.

La prévalence de la colonisation ou portage des entérobactéries productrices de BLSE chez des sujets sains non infectés est plus difficile à évaluer en l'absence d'études sur de larges cohortes internationales. La prévalence des porteurs sains en communauté varie entre les régions.

Figure 1 : Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dans le monde [1]:

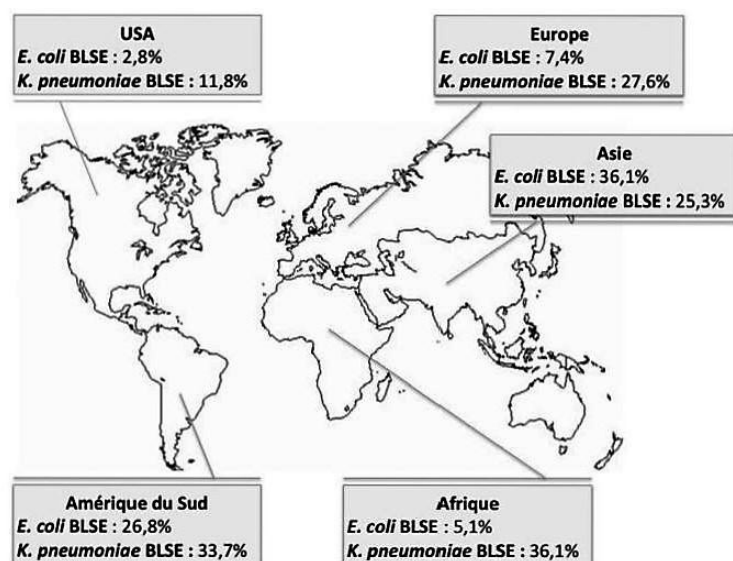


Fig. 1. Prévalence des d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi dans le monde. Les données sont issues des différents réseaux de surveillance internationaux : le réseau SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) [67], MYSTIC [68] (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program), le réseau SENTRY [19] et le réseau EARSS [20] European Antimicrobial Resistance Surveillance System. BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi.

Il est intéressant de noter qu'au sein d'une même population, on assiste à une augmentation significative de la prévalence avec le temps.

Les facteurs de risque d'acquisition de ces entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE) ont été étudiés, on retrouve donc l'âge élevé et la dépendance, les comorbidités (dont le diabète, une transplantation...), le séjour en réanimation, la durée de l'hospitalisation avec la colonisation, la notion d'hospitalisation récente, les procédures invasives, l'utilisation préalable d'antibiotiques. Pour le milieu communautaire, à ces facteurs s'ajoutent la notion de voyage à l'étranger, notamment en zone endémique, et les infections urinaires récurrentes.

Les bactériémies à E-BLSE sont associées à une plus grande mortalité et à un délai plus grand concernant l'introduction d'une antibiothérapie adaptée.

Cependant, pour les infections urinaires par les E-BLSE, la plupart des études ne concluent pas à une augmentation de la mortalité ; en revanche, ces infections étaient clairement associées à un coût de santé plus important et à une durée d'hospitalisation plus longue.

En conclusion, il est certain que les entérobactéries productrices de BLSE sont et vont constituer au cours des prochaines années un problème majeur de santé publique.

B. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [2] :

Tandis que jusqu'à récemment, le problème de l'acquisition et de la transmission des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) appartenait exclusivement au milieu hospitalier, de plus en plus d'études évoquent la possibilité d'une transmission communautaire. Cependant, le portage asymptomatique des souches de SARM étant souvent d'assez longue durée, cela rend difficile l'identification du lieu précis d'acquisition.

La transmission communautaire pourrait avoir des conséquences sur le plan thérapeutique, par exemple, dans le traitement empirique des infections graves à *Staphylococcus aureus* acquises en ville.

L'émergence des SARM en tant que bactéries pathogènes a été exposée au début des années 1960. Au tout début, elles ont été considérées comme étant des bactéries touchant principalement les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs, désormais les SARM sont isolés dans tous les types d'établissements et de services.

Les premières acquisitions de SARM en milieu communautaire ont été rapportées en 1982 chez des toxicomanes par voie intraveineuse.

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont été réalisées sur le portage, l'acquisition et la transmission du SARM dans la communauté. Les résultats de ces études ont montré l'existence d'acquisitions communautaires réelles et l'augmentation de l'isolement de souches potentiellement acquises en dehors des hôpitaux.

L'acquisition communautaire est une réalité, en effet, plusieurs études réalisées principalement en Australie et aux États-Unis depuis la fin des années 1980 ont montré la présence de SARM chez des patients n'ayant jamais été hospitalisés ou dans des communautés peu souvent en contact avec le milieu hospitalier.

L'existence d'une transmission extrahospitalière du SARM est d'autant plus inquiétante que la transmission nosocomiale est elle-même difficilement maîtrisée.

Plusieurs études ont clairement démontré l'existence d'une transmission de SARM lors de certaines rencontres sportives caractérisées par des contacts physiques importants. Une épidémie d'infections cutanées à SARM sous forme d'abcès localisés au niveau du dos, des bras, du cou et du visage a été décrite dans une équipe de rugby universitaire britannique à la suite d'une rencontre avec une équipe provenant du sud de l'Océan Pacifique. Les cinq joueurs infectés occupaient un poste à l'avant de l'équipe et étaient les plus exposés aux contacts prolongés. Toutes les souches isolées présentaient le même profil phagique.

L'émergence des SARM a pour principale origine la sélection de souches résistantes à partir de la flore endogène des patients au cours d'un traitement comprenant un ou plusieurs antibiotiques à large spectre. Ces patients constituent un réservoir de SARM et la dissémination de ce réservoir est favorisée en milieu hospitalier par l'intermédiaire des soins (il s'agit de la transmission croisée), particulièrement lorsque des dispositifs invasifs sont utilisés.

De manière importante, on note qu'il y a de plus en plus d'actes invasifs pratiqués à l'hôpital, et ces actes permettent une contamination en profondeur, et concernant le SARM, ce sont surtout les prothèses qui sont en cause.

Les principaux moyens de maîtrise de la diffusion des SARM sont la mise en place d'une politique raisonnée de l'antibiothérapie, le respect des mesures barrière destinées à réduire la transmission manuportée et la réalisation de prélèvements de dépistage systématique des patients porteurs lors de leur admission. Mais ces mesures coûtent chères et ne pourront certainement pas être appliquées partout, particulièrement dans les pays en voie de développement qui constituent pourtant un réservoir important.

Enfin, le raccourcissement des durées d'hospitalisation s'accompagne d'une augmentation de la pratique de soins à domicile ou au cabinet du médecin libéral. La possibilité de transmission de SARM est alors d'autant plus importante qu'il est souvent difficile pour les prestataires de soins en ville de connaître le statut de porteur asymptomatique de leurs patients.

L'origine des SARM acquis en milieu communautaire est probablement double. D'une part, des souches peuvent être transmises en ville lors de soins à domicile ou au cours de la vie familiale courante ; l'origine de ces souches est hospitalière et leur transmission en ville s'explique par la longue durée de portage asymptomatique des SARM. D'autre part, certaines souches semblent n'avoir aucun rapport avec l'hôpital. Le mécanisme de l'émergence *de novo* de ces dernières n'est pas totalement élucidé.

Un transfert de gène *mec* (porteur de la résistance à la méticilline par modification de sa cible bactérienne) à partir d'autres réservoirs microbiens comme par exemple les staphylocoques à coagulase négative, pourrait également intervenir dans l'acquisition de la méticillino-résistance par des souches de *S. aureus*.

En général, les infections ou colonisation à SARM d'acquisition communautaire sont localisées au niveau de la peau, des tissus mous, ou entraînent des bactériémies.

Ces localisations superficielles favorisent non seulement la transmission croisée en cas de soins à domicile mais également une transmission directe aux autres membres de la famille.

Une étude française portant sur la résistance aux antibiotiques de *S. aureus* en pratique de ville a également montré que la résistance aux autres antibiotiques était moins fréquente pour les SARM isolés chez les patients non institutionnalisés que pour les souches isolées chez les patients résidant en clinique ou dans des institutions comme les maisons de retraite.

Même si les souches acquises *de novo* en milieu communautaire ont un profil de résistance plus étroit que les souches d'origine hospitalière, il paraît plus raisonnable de les considérer comme multirésistantes en raison de leurs capacités d'acquisition rapide de nouvelles résistances.

La transmission extrahospitalière des SARM peut principalement avoir des conséquences en termes de maîtrise de la diffusion des SARM et en termes de traitement de première intention des infections à *S. aureus* en ville et dans les premiers jours d'hospitalisation.

L'un des principaux problèmes de la lutte contre les SARM en milieu hospitalier est l'existence de réservoirs chez les patients porteurs asymptomatiques.

Pendant longtemps, ce réservoir se situait essentiellement dans les institutions de soins de suite et de réadaptation, de soins de longue durée et dans les maisons de retraite.

Le raccourcissement des durées d'hospitalisation et la transmission extrahospitalière des SARM entraînent la constitution d'un nouveau réservoir pouvant avoir un retentissement sur leur diffusion hospitalière.

En conclusion, l'existence d'une acquisition communautaire de SARM est aujourd'hui bien établie. Les facteurs de risque d'une telle acquisition sont nombreux. La diffusion de souches hospitalières en milieu communautaire est probablement due en grande partie à l'abaissement des barrières qui existaient auparavant entre l'hôpital et la ville (développement des soins à domicile, des hospitalisations de jour, de la chirurgie ambulatoire et raccourcissement de la durée moyenne d'hospitalisation)

De plus, l'émergence *de novo* de souches résistantes à la méticilline a également été prouvée.

Les conséquences sont très importantes, tant au niveau de la prévention de la diffusion (communautaire et hospitalière) des souches qu'au niveau du traitement de certaines infections.

C. Entérocoques résistants à la vancomycine [3] :

L'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) a plus récemment fait son apparition en France et en Europe alors qu'il était déjà présent à l'état endémique aux Etats-Unis depuis une vingtaine

d'années. Bien que peu pathogène, il peut donner des infections sévères, particulièrement difficiles à traiter, chez les patients immunodéprimés.

La colonisation notamment digestive précède l'infection et est à l'origine de la dissémination à bas bruit de l'ERV. Il est donc nécessaire qu'en cas d'épidémie, des mesures de contrôle soient mises en œuvre le plus rapidement possible afin d'éviter le passage à l'endémicité.

Il y a 2 ou 3 décennies en Europe, le réservoir humain d'ERV comprenait 2 à 10% de porteurs, vraisemblablement contaminés par un réservoir d'animaux d'élevage dans lequel l'avoparcine, un autre glycopeptide, était utilisée comme promoteur de croissance. Donc on remarque que le réservoir animal joue un rôle important dans la transmission de BMR, et cela de manière insidieuse, les animaux d'élevage étant eux-mêmes devenus porteurs à cause de l'utilisation déraisonnée des antibiotiques comme promoteurs de croissance.

Les entérocoques sont des cocci Gram positif qui colonisent principalement la flore du tube digestif mais également la peau et les voies génito-urinaires. Une vingtaine d'espèces est décrite mais les deux principales sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

Ils sont responsables notamment d'infections urinaires, digestives, de bactériémies et d'endocardites chez l'immunodéprimé, en particulier chez les patients ayant une hémopathie maligne.

E. faecium est le plus souvent en cause dans les résistances à la vancomycine, mais est moins pathogène qu'*E. faecalis*.

La première souche d'*E. faecium* résistant aux glycopeptides a été rapportée en France en 1986. Mais c'est aux Etats-Unis que les ERV ont émergé à la fin des années 1980, devenant un important problème de santé publique. On attribue cette émergence à l'utilisation massive de la vancomycine orale dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* à partir de 1984.

Les ERV sont désormais devenus l'un des premiers agents d'infections nosocomiales aux Etats-Unis. Ce phénomène était encore marginal il y a peu en Europe, mais plusieurs épidémies ont été signalées à partir de l'année 2000 au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Allemagne puis en Europe méditerranéenne. En France où la prévalence de la résistance aux glycopeptides était faible (inférieure à 2%), les ERV ont émergé en 2005 avec des épidémies décrites principalement à Clermont-Ferrand, Paris et Nancy.

Cette résistance est codée par le gène VanA et induit une résistance à la vancomycine et à la teicoplanine. Ce gène est acquis et transposable à d'autres germes comme les streptocoques et le staphylocoque doré (ce qui est particulièrement inquiétant en cas de co-infection par ERV et SARM chez un même patient, avec le risque de transfert du gène VanA au SARM).

La colonisation digestive joue un rôle important puisqu'elle précède presque toujours l'infection. Le risque pour le patient de développer une infection une fois colonisé dépend toutefois du terrain (hémodialyse, transplantation, chimiothérapie, antibiothérapie, neutropénie...), concernant l'ERV, un état immunodéprimé est le principal facteur de risque de développement d'une infection suivant le portage.

Cette colonisation intestinale joue également un rôle clé dans l'épidémiologie et la pathogénie de l'ERV. C'est à partir de la colonisation que l'ERV va disséminer d'un patient à l'autre. Cette transmission croisée est, dans la grande majorité des cas, manuportée mais peut aussi se faire à partir de surfaces contaminées, de l'eau et des aliments. En effet, comme la plupart des cocci Gram+, l'ERV peut persister très longtemps sur les surfaces inertes (de 5 jours à 4 mois).

La durée de colonisation intestinale par l'ERV est longue et imprévisible, la probabilité d'éliminer l'ERV après 100 jours étant de 40%.

Une antibiothérapie préalable, souvent à large spectre, est presque toujours retrouvée comme facteur de risque d'acquisition d'une colonisation digestive à ERV. L'antibiothérapie n'induit pas en elle-même la résistance à la vancomycine mais a un impact certain sur la colonisation digestive par l'ERV.

Pour conclure, l'apparition d'ERV dans un établissement hospitalier doit conduire à une intervention rapide et énergique, faute de quoi la dissémination se fait à bas bruit, rapidement et à grande échelle, avec un risque d'infections sévère plus élevé chez les patients immunodéprimés.

En conclusion, lorsque l'on présente ces bactéries multirésistantes, il est aisé de remarquer que quelques facteurs favorisant leur acquisition sont répétés.

En effet, l'antibiothérapie, l'immunodépression, les comorbidités tel que le diabète, etc... tous ces facteurs sont mentionnés comme jouant un rôle dans le portage de BMR.

Il était donc important de regrouper dans cette thèse tous ces facteurs, et d'étudier le portage sain de BMR parmi différentes catégories de population afin de voir plus clairement les personnes les plus à risque d'être ou de devenir porteurs de SARM, ERV et/ou d'E-BLSE, et également afin de sensibiliser au fait que ce portage sain de BMR est un réel problème de santé publique qui nécessite toute l'attention nécessaire dans le but de mieux contrôler ce phénomène avant qu'il ne soit trop tard. Or, actuellement, tout le monde recherche les BMR chez les patients infectés, mais très peu d'études s'intéressent au portage sain en lui-même, alors qu'il s'agit pourtant du moyen le plus surnois pour augmenter facilement le portage dans une population saine sans contact avec le milieu hospitalier, qui sera donc moins surveillée et donc la propagation de ce portage pourra s'effectuer à grande ampleur.

II. Population analysée en fonction de son environnement :

A. L'impact de la localisation géographique sur le portage sain de bactéries multirésistantes :

Une enquête française a été réalisée en 2013 [4] dans le but d'étudier les tendances des taux de portage fécal des E-BLSE, mais également afin de passer en revue de manière complète les données obtenues à partir de diverses études conduites chez des populations saines à travers le monde.

Le portage fécal d'entérobactéries productrices de BLSE dans la communauté a été rapporté en premier en Espagne et en Pologne, en 2001 et 2002 respectivement.

Depuis lors, de nombreux rapports ont été publiés décrivant de larges différences vis-à-vis des taux de portage, cela suggère des différences aussi bien dans les niveaux que dans les dynamiques de l'épidémiologie de ces bactéries selon les zones géographiques concernées.

Dans cette enquête, le regroupement des études de la littérature anglaise et française a été réalisé selon les zones géographiques de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

1. Distribution globale :

Figure 2 : Taux de portage de BLSE dans la communauté en fonction de la distribution géographique [4] :

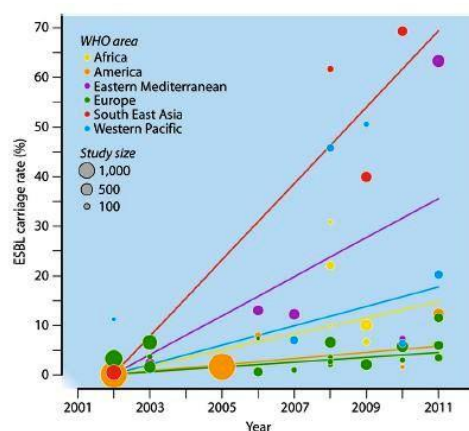


FIG 1 ESBL carriage rates in the community, according to their geographical and temporal distribution. Each bubble area is proportional to the size of the corresponding study. The lines represent the evolution of ESBL-E carriage rates over time for each geographical area, as established by a weighted linear regression model using the values reported in the literature from 2002 to 2011.

Dans toutes les zones géographiques, les taux de portage communautaire d'E-BLSE rapportés étaient presque toujours inférieurs à 10% avant 2008, mais souvent plus élevés après cette année. En 2008, le taux de portage a culminé au-dessus de 60% pour la première fois, en Thaïlande.

Des rapports provenant des régions du Pacifique occidental, de la Méditerranée orientale et de l'Asie du Sud-est ont montré des taux de portage parmi les plus élevés, ainsi que des tendances croissantes parmi les plus saisissantes.

Figure 3 : Nombre de porteurs de BLSE dans la communauté en 2010 selon l'OMS [4]:



FIG 2 Number of ESBL carriers in the community in 2010, according to WHO region grouping. The 6 WHO regions are represented by different colors. WHO estimates of the population of each geographic area in 2010 (<http://www.who.int/research>; accessed 18 December 2012) were used to compute the number of ESBL-E carriers. ESBL carrier rates were established using the model presented in Fig. 1 for the year 2010. Stars represent countries with available data for modeling. Each bubble area is proportional to the estimated number of ESBL carriers in that region.

Cette carte montre le nombre estimé de porteurs d'entérobactéries productrices de BLSE en 2010, selon les données analysées dans cette revue et le recensement 2010 de l'OMS.

De manière frappante, plus de 1,1 milliards de porteurs de ces bactéries apparaissent comme présents dans les communautés du sud-est de l'Asie.

Les régions du Pacifique occidental et de la Méditerranée orientale arrivent au second et au troisième rang, avec 280 et 180 millions de porteurs respectivement. Ces régions se trouvent devant l'Afrique, où 110 millions de porteurs sont estimés présents.

Le continent américain et l'Europe arrivent plus loin avec 48 et 35 millions de porteurs respectivement.

Ce classement suggère qu'un accès médiocre à l'eau potable, la pauvreté et une haute densité de population sont des forces extrêmement efficaces dans la dissémination d'entérobactéries

productrices de BLSE, comme c'est le cas pour n'importe quelles maladies à transmission oro-fécale.

En effet, le rôle de la pollution de l'eau comme un réservoir majeur pour la dissémination de ces bactéries multirésistantes a été bien documenté (cela concerne les eaux usées mais aussi beaucoup de rivières ou d'écosystèmes aquatiques).

Il est surprenant de noter que de l'eau de mer provenant de plages en Algérie, ainsi que de l'eau provenant de l'Antarctique, ont été testées positives à la présence d'E-BLSE. Cela suggère que le réservoir actuel de ces bactéries est en réalité très important.

a. Au niveau régional :

1. L'Europe :

Il s'agit de la zone géographique dans laquelle les entérobactéries productrices de BLSE ont été décrites pour la première fois : en 2001, chez des patients ambulatoires en Espagne, et une cohorte d'enfants sains en Pologne en 2002.

Les équipes espagnoles ont également été les premières à rapporter l'augmentation graduelle des taux de portage dans la communauté, et à souligner le rôle de réservoir de cette même communauté, probablement maintenu par transfert à partir d'aliments contaminés.

En 2008, ces équipes ont rapporté la première preuve de dissémination de portage entre les membres d'un même foyer.

Ailleurs en Europe, les taux de portage étaient plus bas que ceux observés en Espagne, ils restaient inférieurs à 5%, cependant, cela pourrait être amené à changer.

En Europe, la souche prédominante apparaît comme étant CTX-M-15. En Espagne, l'épidémiologie semble avoir des caractéristiques spécifiques, avec une prédominance des souches CTX-M-9 et CTX-M-14, cela pourrait être lié à des tendances migratoires différentes.

2. La Méditerranée orientale :

Les premières données ont été publiées en 2005, elles rapportaient un taux de portage de BLSE de 2,4% chez de jeunes étudiants sains.

Depuis lors, les taux de portage ont varié : de 7.3% en Tunisie en 2010 à 63.3% en Egypte en 2011, reflétant ainsi la brusque augmentation et les larges variations dans les taux de portage de cette zone.

3. L'Afrique :

Le portage communautaire a été très peu étudié dans cette zone géographique, mais les taux rapportés apparaissent être assez élevés, de 10% au Sénégal à 30.9% au Niger.

Au Madagascar en 2009, les populations pauvres ont été découvertes comme étant particulièrement affectées.

De plus, l'usage d'antibiotiques ainsi que les échecs concernant l'hygiène dans les hôpitaux augmentent davantage, et de manière dramatique, la transmission et la dissémination parmi les patients.

4. L'Asie du Sud-est :

Le premier rapport provenant de cette zone géographique – Java en 2001 et jusqu'à 2002 – ne détectait aucun portage communautaire, cependant cette étude comportait de nombreuses limitations techniques.

Depuis lors, les données en provenance de la Thaïlande rurale ont indiqué des taux très élevés, atteignant 69.3% en 2010.

Dans une autre étude thaïlandaise, il y avait des variations significatives concernant les taux de portage entre les sujets de trois provinces distinctes. Ces différences semblaient être liées aux variations d'usage des antibiotiques entre ces populations mais pas à des facteurs de risque individuels.

De plus, des données d'Indonésie ont rapporté la présence des souches CTX-M-14 et CTX-M-15 dès 2001 à 2002.

5. Le Pacifique occidental :

Deux études chinoises ont mis en avant de larges différences dans les taux de portage de BLSE, allant de 7% à Shenyang en 2007 à 50% à Fujian en 2009. Cela souligne la magnitude des variations qui peuvent être observées entre différentes zones et populations dans un pays aussi vaste que la Chine.

D'ailleurs, dans ces études la souche CTX-M-15 est classée second en Chine, suggérant que cette dernière a désormais émergé dans cette zone (cependant la souche CTX-M-14 reste prédominant).

6. Le continent américain :

6.1. Amérique du Sud :

Les taux de portage ont été évalués chez des enfants issus d'un milieu pauvre dans des zones urbaines d'Amérique latine. Le taux de portage de BLSE était de 0.1% en 2002, mais il augmenta à 1.7% en 2005 et il atteignit 12.4% en 2011.

Aucun facteur de risque individuel n'a été associé au portage, en revanche, cela semble être corrélé à l'exposition globale de la population aux antibiotiques.

De plus, des données provenant du Pérou et de Bolivie ont tendance à démontrer que CTX-M-15 est également en train d'émerger dans cette zone géographique.

6.2. Amérique du Nord :

Concernant les Etats-Unis, les données sont inexistantes, il s'agit uniquement de cas de voyageurs qui pourraient être considérés comme relié à la communauté, suggérant un taux de portage de 1.6%, ceci est corroboré par des taux de portage hospitaliers d'E-BLSE plutôt bas dans le pays voisin, le Canada.

7. Les voyageurs :

Cette catégorie sera abordée plus en détails dans une partie qui lui est consacrée.

Il est cependant intéressant de noter que les taux de portage en Europe sont plus bas en général que ceux d'autres parties du monde.

De ce fait, a émergé la suspicion que le voyage de sujets provenant de pays avec des taux bas de portage d'E-BLSE à destination de pays avec des taux élevés pourrait être une source de colonisation.

b. En conclusion :

La principale information obtenue par cette revue est que l'enzyme pandémique BLSE a émergé dans la communauté au début des années 2000 et depuis lors a augmentée régulièrement dans toutes les régions de manière significative, parfois dramatiquement, avec des taux de portage dépassant les 50% après 2008 dans une partie de l'Asie du Sud-est.

Depuis le début, les souches CTX-M constituent la majorité des cas, dépassant très souvent les 90%.

De plus, ces souches qui étaient retrouvées plus fréquemment dans certaines régions, ont désormais tendance à s'homogénéiser dans leur répartition.

Aujourd'hui, CTX-M-15 se classe premier dans la plupart des régions et défit CTX-M-14 en Asie du Sud-est et CTX-M-2 en Amérique du Sud.

Des différences dans les augmentations des taux de portage étaient très significatives entre l'Europe, où ils sont actuellement autour de 10%, et les régions les moins développées, où ils sont plus élevés, expliquant pourquoi les voyageurs sont à risque de devenir colonisés pendant leur voyage à l'étranger.

De manière certaine, la communauté apparaît comme étant un réservoir majeur de BLSE du type CTX-M.

En conclusion, l'ensemble des données rassemblées par cette revue montrent non seulement que les BLSE de type CTX-M se sont propagées aux communautés, mais aussi que les taux de portage sont en hausse.

Cela représente donc évidemment un problème majeur de santé publique, surtout dans les régions où les taux sont élevés.

2. Etude réalisée sur une population isolée :

On sait que le portage intestinal est un facteur clé dans l'épidémiologie des infections à BLSE, mais il est difficile d'étudier cela dans des communautés ouvertes.

Pour surmonter cette problématique, une équipe française a décidé d'étudier un groupe très stable d'amérindiens chez qui elle avait rapporté un portage de BLSE de 3.2% dans une précédente étude datant de 2001 [5].

La plupart des études concernant le portage intestinal de CTX-M se sont concentrées sur les pays industrialisés, cependant, selon les données limitées, les pays en voie de développement ont aussi été affectés par l'augmentation de la prévalence des E-BLSE de type CTX-M.

L'épidémiologie de l'émergence et de la dissémination des BLSE dans la communauté est difficile à décrire et à comprendre complètement, du fait que la plupart des populations sont exposées à de multiples sources d'antibiotiques et sont constamment en train de se déplacer et de se mélanger.

Au contraire, la population de Trois-Sauts, un village isolé d'Amazonie qui avait déjà fait l'objet d'une étude par cette même équipe en 2001, consiste en une population très stable et qui est exposée à une source unique et bien caractérisée d'antibiotiques.

En effet, les échanges avec d'autres populations sont rares, et la seule source d'antibiotiques est le poste sanitaire. Les médicaments y sont gratuits, ainsi que les actes médicaux, mais leur distribution est enregistrée de manière très précise.

Tout d'abord, il convient de présenter rapidement le contexte géographique de cette étude. Le village de Trois-Sauts se situe à 100 kilomètres au sud du village le plus proche, et il se trouve dans un large territoire qui est strictement réservé aux résidents amérindiens. Ce village ne pratique pas l'agriculture moderne et ne possède donc pas d'équipements agricoles.

Les villageois partagent de grandes cabanes sans latrine moderne ou d'installation d'hygiène, ils utilisent quelques petits endroits de la rivière pour boire, se laver et évacuer les déchets humains.

Presque toute leur nourriture est produite localement, ils n'élèvent pas d'animaux d'élevage.

Le recrutement a eu lieu du 16 au 23 octobre 2006, seuls les adultes pouvaient être inclus. Les adultes volontaires, qui étaient jugés sains suite à des examens physiques, signaient un formulaire de consentement éclairé et été officiellement inclus. Ils ont répondu à un questionnaire standard et ont fourni un échantillon fécal.

Le questionnaire standard a permis de collecter des données démographiques ainsi que des données sur le mode de vie et l'environnement, et des données sur l'historique médical, pour chaque patient.

Les traitements antibiotiques ont été enregistrés à partir du registre conservé au poste sanitaire.

Au moment de cette étude il y avait 525 individus dont 238 adultes, parmi ceux-ci 163 se sont portés volontaires pour participer.

Chez ces 163 volontaires, 50 avaient participé à la précédente étude de 2001.

Il est à noter que 10 volontaires avaient été hospitalisés à Cayenne au cours de l'année précédant l'étude, mais aucun d'entre eux n'étaient positifs pour le portage de BLSE.

On a remarqué que l'exposition aux antibiotiques avait augmenté depuis 2001 : globalement, cela atteignait 1.08 traitements par sujet et par an, contrastant avec le taux de 0.64 de 2001.

Concernant les 163 volontaires de cette étude, le taux d'exposition atteignait 0.90 traitement par sujet et par an, et il n'était pas significativement différent du taux d'exposition de la population adulte non inclus dans l'étude.

Les antibiotiques administrés étaient surtout les pénicillines, le métronidazole et les macrolides. En 2001 on avait un taux d'exposition pour les bêta-lactamines de 0.19 traitement par sujet et par an, un chiffre qui, cinq ans plus tard, augmente à 0.62 dans la population globale.

Lors de cette étude, 58 membres de la famille des entérobactéries ont été isolés à partir de 45 volontaires, et parmi eux, 15 souches isolées chez 13 volontaires étaient des *E. coli* producteurs de BLSE. De plus, 11 de ces souches (isolées chez 11 volontaires) produisaient des BLSE de type CTX-M.

Concernant le taux de portage digestif d'E-BLSE, il était de 8%.

De plus, l'analyse des motifs des gènes de virulence a montré que la virulence globale était basse mais très diverse parmi les souches.

On peut noter que l'on n'a découvert aucune différence significative entre les porteurs de BLSE et les non-porteurs en termes de données sociodémographiques, de mode de vie ou de caractéristiques médicales, incluant des hospitalisations antérieures à Cayenne et l'exposition aux antibiotiques durant l'année précédente.

Le résultat le plus frappant de cette étude était que la prévalence du portage fécal de BLSE parmi la communauté adulte amérindienne Wayampi à Trois-Sauts, était aussi élevée que 8.0% en 2006.

Ce taux élevé était surtout dû à l'apparition de multiples souches d'*E. coli* productrices de CTX-M. De ce fait, le taux de portage était presque trois fois supérieur par rapport au 3.2% observé cinq ans auparavant (2001).

Mais en 2001, la seule E-BLSE isolée était une souche d'*E. coli* productrice de TEM-52. Ce type de BLSE n'était plus observée lors de l'étude de 2006, dans laquelle l'apparition de diverses souches CTX-M étaient découvertes responsables de l'augmentation importante du portage de BLSE.

Cette découverte illustre bien la haute capacité de diffusion de ces gènes de résistance BLSE dans les communautés à partir du moment où ils y sont introduits.

Dans la plupart des cas la dissémination de BLSE à Trois-Sauts apparaît comme passive, démontrant qu'une transmission croisée a eu lieu.

Cependant, il doit être souligné que l'exposition aux antibiotiques de la population globale dans le village a presque doublé entre 2001 et 2006, et que l'usage des bêta-lactamines a triplé durant cette même période. Donc la pression sélective exercée par les antibiotiques a presque doublé entre ces années, atteignant 1.08 traitements par sujet et par an.

Il est intéressant de noter que l'épidémiologie des BLSE dans cette étude reflétait le modèle de dissémination des BLSE en Amérique du Sud. En effet, la BLSE la plus prévalente durant cette étude était CTX-M-2, comme en Amérique du Sud.

Et bien que Trois-Sauts soit localisé dans une zone étendue et non peuplée, loin de tout village brésilien ou guyanais, un contact direct ou indirect a lieu de manière intermittente avec des sujets vivants dans le monde extérieur, et d'importants flux d'immigrants illégaux provenant du Brésil et allant en Guyane française ont été signalés.

Il est alors hautement probable que des gènes CTX-M aient été introduits à Trois-Sauts de l'extérieur à divers moments et qu'il y ait eut par la suite une dissémination parmi la population par transmission croisée.

Pris ensemble, les résultats suggèrent qu'il y a eut plusieurs importations de structures génétiques et de souches portant une BLSE dans le village.

En plus, la présence du même motif de rep-PCR (amplification de séquences répétitives) chez 7 volontaires, 4 d'entre eux étant étroitement liés, suggère également que la transmission croisée au sein du foyer joue un rôle important dans la dissémination de BLSE.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent à quel point les gènes CTX-M sont capables de disséminer facilement dans la communauté humaine une fois qu'ils y sont introduits.

La pression sélective globale exercée par les antibiotiques a pu aider le processus, mais l'exposition individuelle aux antibiotiques n'était étonnamment pas un facteur de risque individuel pour la colonisation par BLSE, suggérant que la dissémination résultait surtout d'une transmission entre personnes.

L'évolution des BLSE à Trois-Sauts pourrait ainsi fournir des informations précieuses afin de mieux comprendre leur dissémination dans les communautés humaines.

B. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les personnes admises dans un établissement de santé :

Le portage sain chez les personnes hospitalisées est un domaine pour lequel il y a peu de publication, d'une part le terme « hospitalisation » englobe beaucoup d'institutions de santé différentes qui se chevauchent dans les quelques études qui ont été réalisées (hôpital, établissement de soins de longue durée, maison de retraite ou EHPAD...) d'où la difficulté à isoler

des données ne concernant que l'hôpital en soi, d'autre part la problématique principalement étudiée concerne les infections nosocomiales, qui sont pourtant, dans la plupart des cas, l'étape suivant la colonisation ou portage sain.

Les quelques études réalisées chez les personnes hospitalisées concernent en grande majorité les services de soins intensifs, cependant il serait intéressant de se pencher sur le portage sain dans l'ensemble des services hospitaliers via des screening réguliers (à l'admission et durant l'hospitalisation).

Face à cette pénurie d'études concentrées sur le portage sain des patients hospitalisés, ont été regroupé dans cette partie le portage sain dans un hôpital en Espagne et dans un hôpital français, le portage sain dans des établissements de soins de longue durée et le portage sain dans les maisons de retraite.

1. L'hôpital :

Comme précisé ci-dessus, le portage sain chez les patients hospitalisés est un domaine qui mériterait la réalisation d'études plus approfondies.

Actuellement, très peu d'études sur le sujet sont disponibles, parmi celles-ci une étude prospective espagnole datant de 2007 [6] à chercher à enquêter sur la prévalence du portage fécal d'E-BLSE durant des périodes sans épidémie.

Il s'agit d'une étude concernant des patients hospitalisés et des patients ambulatoires, afin de déterminer cette prévalence grâce à des échantillons fécaux soumis à un laboratoire pour mise en culture.

L'étude se déroule sur deux périodes non-épidémiques séparées de 17 mois (avril 2002 à février 2003 ; août 2004 à juillet 2005). Durant la première période, 7065 échantillons fécaux ont été recueillis à partir de 4676 patients dont 75.5% de patients ambulatoires. La deuxième période a vu le recueil de 7686 échantillons fécaux à partir de 4708 patients dont 70% de patients ambulatoires.

Parmi les entérobactéries isolées, 16.3% et 26.76% étaient des souches productrices de BLSE durant la première et la deuxième période respectivement.

Cette étude a montré une augmentation importante des taux de portage fécal de souches productrices de BLSE appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* : de 2.3% (105/4676) en 2002 à 7.4% (349/4708) en 2004.

Si l'on sépare les patients hospitalisés des patients ambulatoires, les taux de portage fécal par des souches productrices de BLSE concernant la population hospitalisée sont alors : de 2.5% en 2002 (29/1148) à 8.1% en 2004 (112/1375).

Or, les patients hospitalisés portant ces souches résistantes peuvent continuer à les porter sur de longues périodes, et le portage continu de telles souches pourrait contribuer à leur propagation à la fois au sein de l'hôpital mais aussi à l'extérieur de cet environnement hospitalier.

L'augmentation significative du nombre de porteurs fécaux de BLSE dans cette région espagnole élève le risque d'infections causées par ces entérobactéries opportunistes.

Une autre étude, cette fois-ci française [7], s'est penchée sur la question et s'est attelée à déterminer le taux de colonisation par des bactéries multirésistantes (ici SARM, ERV, E-BLSE et *Acinetobacter baumannii*) après une hospitalisation prolongée.

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle qui s'est déroulée du 6 février au 26 mai 2006 dans un hôpital universitaire de Paris, et qui a inclus tous les patients ayant un séjour supérieur à 30 jours.

Des écouvillons nasaux et des échantillons fécaux obtenus grâce à un screening au 30^{ème} jour de l'hospitalisation, ont été analysés pour le SARM, les ERV, les E-BLSE et *A. baumannii*.

Au total, il y avait 439 patients avec des échantillons de culture disponibles pour analyse. Sur ces 439 patients, 51 avaient des antécédents de colonisation ou d'infection par au moins une bactérie multirésistante (11.6%), parmi ces 51 patients, 35 étaient porteurs d'un SARM, 16 d'une E-BLSE et 6 d'*A.baumannii* (ERV n'a pas été isolé).

Sur les 388 patients sans antécédent de bactéries multirésistantes avant J30, 37 ont été identifiés comme nouvellement colonisés par au moins une bactérie multirésistante (9.5%), parmi ces 37 patients, 20 porteurs de SARM ont été dépistés, 16 porteurs d'E-BLSE et 1 porteur d'*A. baumannii* (aucun porteur d'ERV n'a été découvert).

Au total, 88 patients hospitalisés sur 439 ont été identifiés comme étant colonisés par une bactérie multirésistante à J30.

Cette même équipe de chercheurs français s'est également intéressée, en 2013 [8], à la durée de colonisation gastro-intestinale par les E-BLSE après une hospitalisation, pour cela ils ont évalué le temps de clairance des E-BLSE après la sortie de l'hôpital.

Ils ont alors réexaminé rétrospectivement les résultats de surveillances prospectives obtenus sur 14 ans dans un hôpital de 1000 lits. Un système d'alerte automatique identifiait les patients réadmis avec un précédent portage d'E-BLSE.

Sur 1884 patients inclus avec 2734 admissions, seuls 448 patients avec un dépistage à leur réadmission ont pu former la base de cette étude.

Sur ces 448 patients avec 1 à 16 réadmissions, 180 étaient porteurs persistants (soit 40%), le temps de clairance moyen était estimé à 6.6 mois. La durée de portage d'E-BLSE après la sortie de l'hôpital peut ainsi être relativement longue (et donc favoriser la transmission d'E-BLSE).

Une étude suisse plus récente de 2015 [9] nous apporte quelques chiffres supplémentaires concernant le portage sain dans la population hospitalisée.

Il s'agit d'une étude de dépistage incluant des patients adultes ayant été exposés à un système de santé à l'étranger ou dans une région de Suisse à forte prévalence, durant les 6 mois précédents leur hospitalisation (hôpital de soins tertiaires de 950 lits) sur une période de 24 mois (janvier 2012 – décembre 2013). Le dépistage s'est concentré sur les BMR à Gram négatif et le SARM.

L'étude a inclut 235 patients transférés, qui ont donc été dépistés et analysés. Sur ces 235 patients, 43 étaient porteurs d'une bactérie multirésistante (soit 18%) dont 42 par une bactérie à Gram négatif (BGN) et 1 par le SARM, 3 screening ont détectés une double colonisation par une BGN et un SARM.

Sur ces 43 porteurs, 36 étaient colonisés par une seule espèce de bactérie multirésistante, 6 étaient colonisés par deux espèces et 1 par trois espèces différentes.

Ces trois études confirment l'enjeu de santé publique que représente la population hospitalisée : le portage sain augmente de manière significative parmi les patients hospitalisés, majorant ainsi le risque de transmission et d'infections graves chez des patients fragilisés. Il serait intéressant de se pencher davantage sur cette problématique.

2. Les établissements de soins de longue durée :

a. Etude en Irlande :

Une étude irlandaise très récente [10] s'est intéressée à la colonisation par des organismes antibiorésistants chez les résidents d'un établissement de soins de longue durée.

L'étude a duré un an et a également examiné la persistance des souches et la diversité moléculaire parmi les isolats d'E-BLSE.

La littérature suggère que les établissements de soins de longue durée représentent d'importants réservoirs d'organismes antibiorésistants.

Ce phénomène est amené à augmenter du fait du vieillissement accru de la population (population âgée > 65 ans dans l'Union Européenne est de 16% actuellement et augmentera à presque 30% d'ici 2060).

De plus, les facteurs de risque connus d'acquisition de BMR tels que l'âge avancé, le sondage urinaire, la consommation d'antibiotiques et les antécédents d'hospitalisation sont des choses fréquentes chez les résidents des établissements de soins de longue durée.

Parmi les objectifs de cette étude il y avait entre autres la détermination de la prévalence initiale de colonisation, le suivi de l'état de colonisation des résidents de manière trimestrielle sur une période d'un an et d'identifier les facteurs de risque de colonisation.

Pour l'étude, 64 résidents d'un établissement de soins de longue durée ont été recrutés. Ils étaient répartis dans 4 unités de soins différents selon leur degré de dépendance : dans les unités 1 et 2 étaient retrouvés les patients hautement dépendants, alors que pour les unités 3 et 4 les résidents ne requéraient qu'une assistance occasionnelle.

A chaque trimestre un écouvillon nasal et rectal était recueilli chez chaque participant, ainsi que des échantillons d'urine chez les patients sondés, pour effectuer le dépistage entre autres de SARM et d'E-BLSE. Des données étaient enregistrées sur le même intervalle : l'usage récent d'antibiotiques, le nombre de résidents par chambre, le niveau de dépendance, les antécédents d'hospitalisation, etc.

En août 2013, après le début de l'étude longitudinale, un échantillonnage de l'environnement a été réalisé pour détecter *E. coli* producteur de BLSE (EC-BLSE), *Klebsiella pneumoniae* producteur de BLSE, les ERV et le SARM.

EC-BLSE a été détecté chez 35 participants sur 64 (soit 55%), dont 28 participants dès le premier écouvillon rectal (soit 80% des EC-BLSE positifs).

Pour les participants dépistés positifs pour EC-BLSE et avec au moins deux échantillons de suivi disponibles, 75% d'entre eux restaient positifs pendant au moins 6 mois et 42% restaient positifs pour au moins 1 an.

Il est intéressant de noter que la plupart des participants colonisés par EC-BLSE résidaient dans les unités 1 et 2, c'est-à-dire les unités dans lesquelles résident les patients hautement dépendants.

Le SARM a été détecté chez 17 participants sur 64 (soit 27%), dont 11 individus dès le premier écouvillon nasal (soit 65% des SARM positifs).

Parmi ces 17 participants colonisés par le SARM, 6 ont continué d'être dépistés comme SARM positifs dans au moins deux tests ultérieurs au test initial positif.

Une double colonisation avec différentes bactéries antibiorésistantes était fréquente, avec 14 participants sur 36 positifs à la fois pour les E-BLSE et pour le SARM (soit 39%), 10 d'entre eux étant des patients hautement dépendants.

Deux participants étaient colonisés par l'ERV en plus de SARM et E-BLSE.

EC-BLSE a été détecté chez plus de 50% des participants, et le SARM chez plus de 25% des participants, la double colonisation par ces bactéries multirésistantes était fréquente.

L'unité de soins et l'utilisation d'antibiotiques étaient des facteurs de risque pour le portage d'EC-BLSE et de SARM.

Ces résultats mettent en avant les défis qui se présentent pour contenir la propagation des organismes antibiorésistants tout en continuant à fournir des soins socio-psychologiques et physiques appropriés pour les résidents de ce type d'établissement hautement dépendants.

Dans cet établissement de soins de longue durée, les E-BLSE et SARM prédominants étaient résistants aux bêta-lactamines à large spectre, qui est la classe d'antibiotiques la plus fréquemment consommée dans ce type d'établissement de santé.

Malgré la présence de différentes souches d'EC-BLSE dans l'établissement, la souche identifiée chez un même résident demeurait stable dans le temps, ainsi, les participants avaient tendance à rester colonisés par la même souche d'EC-BLSE sur une période étendue.

Deux participants initialement colonisés par EC-BLSE, étaient dépistés négatifs à 3 et 6 mois, mais étaient à nouveau dépistés positifs à 9 et 12 mois, dans les deux cas par des souches qui étaient indissociables ou à plus de 95% similaires aux précédentes. Cela suggère une persistance ou une réinfection, et puisqu'aucune contamination environnementale par les E-BLSE n'a été détectée, l'auto-réinfection ne semble pas provenir d'un réservoir environnemental mais plus vraisemblablement d'interactions résidents-résidents ou résidents-personnel soignant.

Une colonisation persistante par le SARM était également fréquente : 73% des 17 participants SARM positifs le restaient dans les dépistages ultérieurs.

Tableau 1 : Résultats de tous les participants testés de 0 à 12 mois pour la colonisation par les microorganismes antibiorésistants ciblés [10] :

Resistance phenotype	Proportion colonised (%)					
	July 2012 ^f	October 2012 ^f	January 2013 ^f	May 2013 ^f	August 2013 ^f	Any time point
ESBL-EC ^a	20/51 (39%)	21/51 (41%) ^g	14/50 (28%)	21/49 (43%) ^g	19/45 (42%) ^g	35/64 (55%)
ESBL-KP ^b	0/51 (0%)	2/51 (4%)	0/50 (0%)	2/49 (4%)	2/45 (4%)	5/64 (8%)
CPE ^c	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/50 (0%)	0/49 (0%)	0/45 (0%)	0/64 (0%)
VRE ^d	0/51 (0%)	0/51 (0%)	1/50 (2%)	1/49 (2%)	1/45 (2%)	2/64 (3%)
MRSA ^e	8/51 (16%)	9/51 (18%)	7/50 (14%)	7/49 (14%)	4/45 (9%)	17/64 (27%)
Any of above	24/51 (47%)	25/51 (49%)	17/50 (34%)	23/49 (47%)	20/45 (44%)	39/64 (61%)

^aESBL-EC: Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*.

^bESBL-KP: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*.

^cCPE: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*.

^dVRE: Vancomycin-resistant enterococci.

^eMRSA: Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^fNumber of participants tested at each interval varied, accounting for participants who died, withdrew from the study, or newly joined the study.

^gOne resident had an ESBL-EC positive urine and rectal culture.

b. Etude de prévalence en Hongrie :

Une équipe de chercheurs hongrois a réalisé une étude dans le but de comparer la prévalence des bactéries productrices de BLSE dans des échantillons fécaux de 1109 individus sains dépistés dans le cadre d'un recrutement et de 531 individus asymptomatiques postulant pour les soins de longue durée [11].

Au total, ils ont travaillé sur 1640 échantillons fécaux appartenant aux deux groupes d'individus asymptomatiques au moment des prélèvements, qui se sont déroulés entre mars 2009 et avril 2010.

Les résultats obtenus ont montré une prévalence globale de porteurs de BLSE de 3.7% (60/1640). Les postulants pour une admission dans des établissements de soins de longue durée portaient des germes à BLSE de manière significativement plus fréquente que les postulants pour un emploi dans ces mêmes institutions (7.2 % vs. 2.0%). Il est à noter que le risque de portage n'était pas affecté par la région d'habitat, le sexe ou l'âge.

A partir des 60 individus positifs pour les producteurs de BLSE, 63 isolats ont été recueillis, et parmi ceux-ci 43 isolats d'*E. coli*, 18 isolats de *Klebsiella pneumoniae*, 1 isolat de *Klebsiella oxytoca* et 1 isolat de *Proteus mirabilis* ont été détectés.

Parmi ces 60 individus, 3 étaient porteurs de plusieurs bactéries multirésistantes : 2 individus étaient porteurs d'*E. coli* et de *Klebsiella pneumoniae* ; et 1 individu était porteur d'*E. coli* et de *Klebsiella oxytoca*. Ces trois individus appartenaient tous au groupe des postulants pour les soins de longue durée.

Chez les postulants pour un emploi, on a trouvé uniquement des isolats d'*E. coli*.

Sur les 63 isolats, 50 présentaient un gène CTX-M, il s'agissait en majorité des bactéries *E. coli*. La distribution des gènes BLSE était significativement différente entre les deux groupes étudiés, en effet CTX-M-15 était retrouvé majoritairement chez les postulants aux soins de longue durée.

Les producteurs de BLSE chez les postulants pour un emploi qui ont été dépistés étaient caractérisés par des taux bas de co-résistance par rapport à l'autre groupe d'individus.

Les différences de distribution des gènes BLSE pourraient s'expliquer par une source probable d'acquisition qui diffère : communauté pour les postulants pour un emploi et nosocomiale pour les postulants à une admission en soins de longue durée, qui ont également des traitements antibiotiques plus fréquents.

3. Comparaison entre les établissements de soins de longue durée et les hôpitaux :

a. Enquête de prévalence en Italie :

En octobre 2008, une équipe de chercheurs en Italie [12] ont réalisé une enquête de prévalence des pathogènes résistants clés (E-BLSE, E-MBL, SARM et ERV) et une analyse des facteurs de risque pour des types spécifiques de résistances parmi les résidents et le personnel soignant d'un établissement de soins de longue durée, ainsi que dans un service de gériatrie dans l'hôpital adjacent (comprenant deux unités), car les résidents d'ESLD colonisés pourraient agir comme des vecteurs de transfert de bactéries résistantes dans les hôpitaux.

Des échantillons d'urine ou à partir de sondes urinaires, des échantillons rectaux, inguinaux, oropharyngés, ainsi que des écouvillons nasaux, ont été collectés chez tous les participants (ESLD et hôpital).

Tableau 2 : Résidents de l'ESLD, le personnel et les patients du service gériatrique colonisés par des bactéries avec des types de résistance variés [12] :

Bacteria and resistance type	Screening samples; % colonized			LTCF residents vs. geriatrics unit patients: p-value of differences
	LTCF (residents), n = 111	LTCF (staff), n = 69	Geriatrics unit (patients), n = 45	
All resistance groups	74.8	27.5	22.2	<0.0001
All enterobacteria, ESBL-positive ^a	64.0	14.5	8.9	<0.0001
<i>Escherichia coli</i> , ESBL-positive	41.4	11.6	6.7	<0.0001
<i>Proteus mirabilis</i> , ESBL-positive	24.3	1.5	2.2	<0.0001
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ESBL-positive	11.7	1.5		0.034
<i>Morganella morganii</i> , ESBL-positive	7.2		2.2	0.45
<i>Citrobacter koseri</i> , ESBL-positive	3.6			
<i>Klebsiella oxytoca</i> , ESBL-positive	1.8			
<i>Enterobacter cloacae</i> , ESBL-positive	0.9			
<i>Serratia fonticola</i> , ESBL-positive		1.5		
All enterobacteria, MBL-positive	5.4 ^b	1.5	2.2	0.67
<i>E. coli</i> , MBL-positive	1.8	1.5		
<i>K. pneumoniae</i> , MBL-positive	1.8			
<i>K. oxytoca</i> , MBL-positive	1.8			
<i>Citrobacter freundii</i> , MBL-positive			2.2	
All enterobacteria, high-level AmpC	4.5	1.5	6.7	0.69
<i>E. cloacae</i> , high-level AmpC	3.6		2.2	1.0
<i>E. coli</i> , high-level AmpC	0.9		2.2	0.49
<i>Serratia marcescens</i> , high-level AmpC			2.2	
<i>Hafnia alvei</i> , high-level AmpC		1.5		
MRSA	38.7	14.5	6.7	<0.0001
VRE ^c	2.7			0.56

ESBL, extended-spectrum β -lactamase; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

^aEnterobacteria producing both an ESBL and an MBL are included in both totals.

^bUrine sample of one further patient tested positive for two MBL-producing enterobacterial species (*Providencia stuartii*, *M. morganii*) shortly before the screening period; inclusion of these samples brings the MBL-positive rate to 6.3% (7/111).

^cAll three VRE were *Enterococcus faecalis*.

Sur l'ensemble des participants de l'ESLD, 74.8% étaient colonisés par au moins un organisme résistant : 64% avec des producteurs de BLSE, 38.7% avec SARM, 6.3% avec des producteurs de métallobêta-lactamases (MBL) et 2.7% avec un ERV.

De plus, il y avait 31.5% des résidents qui étaient colonisés par au moins deux organismes résistants : 28.8% avec E-BLSE et SARM, 21.6% par au moins deux espèces différentes d'E-BLSE. Les ESLD apparaissent ainsi comme un réservoir pour ces organismes.

Tableau 3 : Les pourcentages de patients, de résidents et de personnel découverts comme étant positif pour le SARM ou pour les producteurs de BLSE [12] :

	MRSA (%)		ESBL producers (%)	
	All study populations pooled	LTCF residents	All study populations pooled	LTCF residents
Rectal	61 ^a	69	96	95
Inguinal	59	67	73	82
Oropharyngeal	53	50	35	40
Nasal	48	45		
Urine			23	43
Rectal + inguinal	75	86	97	97
Rectal + oropharyngeal	77	81	96	95
Rectal + nasal	80	81		
Rectal + urine			99	98
Inguinal + oropharyngeal	82	88	73	82
Inguinal + nasal	80	81		
Inguinal + urine			80	91
Oropharyngeal + nasal	77	69		
Oropharyngeal + urine			60	68

LTCF, long-term-care facility.
^aProportion of all positives with the group detected by indicated sample type.

Les fréquences de colonisation pour les patients du service de gériatrie étaient plus basses que celles pour les résidents de l'ESLD : 10 isolats d'entérobactéries productrices de MBL dont 9 pour l'ESLD et 1 pour l'hôpital ; 46 isolats d'*E. coli* producteur de BLSE dont 43 pour l'ESLD et 3 pour l'hôpital.

Les déplacements des patients et du personnel soignant entre les ESLD et les hôpitaux pourraient faciliter la dissémination des bactéries résistantes.

Les facteurs de risque pour la colonisation des résidents d'ESLD avec des bactéries résistantes incluaient : un âge supérieur ou égal à 86 ans, un traitement antibiotique dans les 3 mois précédents l'enquête, un dispositif médical à demeure, une BPCO, un handicap physique (entraînant une sédentarité), une unité spécifique de l'ESLD (les 5 unités de l'ESLD s'occupent de résidents avec différents niveaux d'indépendance, pathologie initiale, comorbidités et statut fonctionnel).

Les facteurs de risque pour les patients du service de gériatrie étaient l'âge (supérieur ou égal à 86 ans) et la démence.

Tableau 4 : Facteurs de risque pour les différents types de résistance :

	E-BLSE	SARM
Age $\geq$ 86 ans	X	
ATB 3 mois précédents	X	X
DM invasifs	X	X
BPCO		X
Démence + immobilité	X	X
L'unité de l'ESLD	X	X

En conclusion, une colonisation plus fréquente par des organismes résistants a été retrouvée parmi les résidents de l'ESLD et le personnel, avec des taux inférieurs dans le service de gériatrie. Les facteurs de risque sont probablement à l'origine de cette discordance.

Les patients transférés de l'ESLD à l'hôpital doivent être considérés comme à haut risque de porter des organismes résistants et doivent faire l'objet d'un dépistage systématique à leur admission.

4. Maisons de retraite :

Les maisons de retraite peuvent représenter un réservoir important de BMR car ces institutions accueillent des résidents âgés et fragiles qui nécessitent un degré plus important de soins médicaux, pouvant conduire fréquemment à une hospitalisation.

a. En Belgique :

Une enquête transversale de prévalence [13] a eu lieu à l'échelle nationale afin de déterminer la prévalence et les facteurs de risque du portage de SARM, E-BLSE et ERV parmi les résidents de maisons de retraite en Belgique.

Le dépistage du portage de SARM, d'E-BLSE et d'ERV a été réalisé grâce au recueil d'écouvillons rectal (E-BLSE), nasal, pharyngé et des plaies lorsqu'elles étaient présentes (SARM), entre juin et octobre 2011.

Sur 2791 patients dépistés dans 60 maisons de retraite participantes, la prévalence du portage d'E-BLSE était de 6.2% et celle du SARM était de 12.2% (aucun ERV n'a été isolé).

Aucune corrélation n'a été trouvée entre les taux de prévalence d'E-BLSE et de SARM au sein des maisons de retraite. Le taux de double colonisation était très bas (0.8%).

Parmi les 205 isolats d'E-BLSE, l'espèce majoritaire était *Escherichia coli* avec 183 isolats suivi de *Klebsiella pneumoniae* avec 10 isolats ; et parmi *E. coli*, le gène BLSE le plus rencontré était CTX-M du groupe 1.

Les variations géographiques de la prévalence du SARM et des E-BLSE, et la distribution des types de BLSE chez les résidents des maisons de retraite, étaient similaires à celles des hôpitaux : plus importante dans la région de Bruxelles qu'en Wallonie ou dans les Flandres, traduisant une relation étroite entre les hôpitaux et les maisons de retraite (transferts entre les deux établissements).

Les facteurs de risque du portage d'E-BLSE sont le sexe masculin, un antécédent de portage d'E-BLSE, une faible mobilité et une exposition antérieure aux antibiotiques.

Les facteurs de risque du portage de SARM sont les antécédents de portage de SARM, la présence de lésions cutanées, un état fonctionnel affaibli et l'usage d'antiacides.

En conclusion, une faible prévalence du portage d'E-BLSE a été trouvée chez les résidents des maisons de retraite en Belgique. La prévalence du SARM a diminué substantiellement en comparaison d'une enquête similaire conduite en 2005 [14]. Une diminution du portage de SARM a été observée entre 2005 et 2011 (19.9% vs. 12.2%), en lien avec la mise en place de mesures de contrôle en 2003, ainsi qu'une diminution de 10% de la consommation des antibiotiques en maison de retraite.

Ces résultats démontrent l'impact bénéfique des moyens mis en œuvre et de la nécessité de continuer en ce sens.

b. En Irlande du Nord :

Une équipe de chercheurs a voulu examiner la prévalence et les facteurs de risque du portage fécal d'EC-BLSE résistants aux fluoroquinolones parmi les résidents de maisons de retraite en Irlande du Nord [82].

Ils ont récupéré les antécédents d'hospitalisation, les traitements antibiotiques et les comorbidités des résidents participants sur une période allant de janvier 2004 à mai 2006. Ils ont également recueillis des échantillons fécaux pour chaque résident, de juillet 2005 à mai 2006. Une prévalence supérieure au 1% vu dans la population générale, placerait les résidents de maisons de retraite comme une population réservoir pour ces microorganismes.

Sur 294 résidents de 16 maisons de retraite, les échantillons fécaux de 119 participants sont revenus positifs à *E. coli* multirésistant (soit 40.5%). La proportion de porteurs dans les différentes maisons de retraite allait de 0% à 75%, et l'enzyme CTX-M-15 comptait pour 58 isolats sur 119 (soit 49%).

Les porteurs avaient significativement plus d'épisodes d'infection urinaires, et les résidents découverts comme porteurs d'*E. coli* multirésistant étaient plus susceptibles d'avoir reçu des fluoroquinolones ou de la triméthoprine.

Les facteurs de risque associés au portage d'*E. coli* multirésistant sont donc : les antécédents de portage ou d'infection à SARM, l'utilisation et la durée des traitements antibiotiques, l'utilisation de triméthoprine et/ou de fluoroquinolones, les antécédents d'infection urinaire, le port d'un cathéter, l'hospitalisation et le nombre total de visites dans les hôpitaux.

Un peu plus de 40% des 294 résidents des maisons de retraite surveillées avaient un *E. coli* multirésistant dans leurs selles, soit un portage 40 fois plus élevé que celui observé dans la communauté.

Il est alarmant de constater que seule une petite proportion de ces porteurs avait été identifiée antérieurement, principalement à partir d'urine envoyée pour diagnostic d'infection urinaire, la proportion non-détectée était donc importante, des mesures de screening seraient sans doute à envisager.

En conclusion, le haut niveau de portage fécal d'*E. coli* multirésistant chez les résidents de maisons de retraite en Irlande du Nord démontre leur importance en tant que population réservoir de ces organismes. Dans ce contexte anglo-saxon, les résidents de maisons de retraite ont une prévalence très importante de portage intestinal d'*E. coli* producteur de BLSE.

c. Au Japon :

Une étude similaire a été réalisée au Japon [15], ayant pour but de déterminer la prévalence et les facteurs de risque du portage fécal d'entérobactéries productrices de β -lactamase de type CTX-M parmi les résidents de maisons de retraite.

Cette étude a été réalisée suite à l'augmentation du portage d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* producteurs de BLSE (respectivement de 0.2% à 7.3% et 0.0% à 2.4%), sur une période de 10ans allant de 2000 à 2009.

Elle s'est déroulée de mars à septembre 2010, et a recueilli 225 échantillons fécaux à partir de 225 résidents de 3 maisons de retraite différentes et situées dans la même région.

La prévalence d'E-BLSE du type CTX-M était de 19.6% (44 isolats sur 225) : l'espèce prédominante était *E. coli* avec 41 isolats sur 44 (soit 93.2%) et l'enzyme CTX-M-9 était majoritaire avec 30 isolats sur 44 (soit 68.2%) suivi de CTX-M-1 (13 isolats sur 44, soit 29.5%).

Il est intéressant de constater qu'une co-résistance avec les quinolones concernait 42 isolats sur 44, soit 95.5% des cas.

Les facteurs de risque les plus importants étaient l'incapacité à se retourner dans le lit (statut fonctionnel médiocre), le diabète et les procédures invasives dans les deux années précédentes.

Ces découvertes montrent que les maisons de retraite dans la moitié ouest du Japon ont une prévalence de producteurs de BLSE de type CTX-M presque trois fois plus élevée que celle rapportée dans une étude clinique précédente. Les maisons de retraite peuvent jouer un rôle important de réservoir dans la propagation rapide des BLSE de type CTX-M au Japon.

Cependant, les taux sont plus bas que dans des études précédemment citées (notamment celle d'Irlande du nord et celle d'Italie).

La prédominance de CTX-M parmi les BLSE dans les maisons de retraite est cohérente avec la tendance mondiale.

En conclusion, les résidents de maisons de retraite au Japon montrent une prévalence élevée de portage d'E-BLSE de type CTX-M, avec un haut niveau de co-résistance avec les quinolones.

C. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les enfants :

Bien que largement étudiés chez les adultes, l'épidémiologie, les facteurs de risque, les conséquences, les traitements et les mesures de contrôle concernant les BMR sont nettement moins connus et compris chez la population pédiatrique.

En effet, la colonisation par des BMR est assez bien documentée dans la population adulte, mais on ne peut pas affirmer la même chose lorsque cela concerne la population pédiatrique, qui est beaucoup plus délicate à étudier.

Malheureusement, une prédominance des bactéries productrices de BLSE a été notifiée parmi les bactéries antibiorésistantes émergentes dans la population pédiatrique.

L'arsenal thérapeutique qui permet de lutter contre les infections à bactéries Gram négatif multirésistantes est généralement limité. De plus, l'usage des antibiotiques en pédiatrie étant plus restreint, associé à une pénurie d'essai clinique de médicaments pédiatriques, classent les enfants dans les populations les plus à risque.

1. La population pédiatrique en générale :

a. Vue d'ensemble :

Une analyse par des chercheurs américains a fourni un résumé sur la colonisation par les entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE) chez les enfants à l'échelle internationale [16].

Les facteurs de risque d'acquisition de bactéries productrices de BLSE chez les enfants ont également pris une part centrale dans cette analyse, dont les premiers rapports provenaient des unités de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie.

Dans une situation non-épidémique, les facteurs de risque liés aux soins et associés à une colonisation néonatale par des bactéries productrices de BLSE incluent : un jeune âge gestationnel, un faible poids de naissance, une ventilation mécanique prolongée, une longue durée de séjour à l'hôpital, des dispositifs médicaux invasifs et une consommation d'antibiotiques.

La prévalence de la colonisation par des bactéries productrices de BLSE chez les enfants a été abordée région par région.

En Amérique du Nord, les études chez les enfants décrivent des taux croissants d'*E. coli* producteurs de BLSE, avec une apparition et une prédominance ultérieure des BLSE de type CTX-M. L'association entre le portage intestinal chez les enfants et les risques d'une infection ultérieure avec une E-BLSE est de plus en plus rapportée. En effet, dans une étude de cohorte prospective évaluant des enfants de 0.8 à 14.5 ans avec des antécédents d'infection par une entérobactérie résistante aux céphalosporines, 17 des 27 enfants ayant fourni des échantillons fécaux pour le dépistage ont été découverts comme étant colonisés par une bactérie productrice de BLSE (soit 63%) ; la colonisation durait jusqu'à 4 ans chez certains enfants.

En Europe, les études de l'épidémiologie moléculaire des bactéries productrices de BLSE chez les enfants sont principalement des études de cohortes, petites et monocentriques. Cependant, les tendances globales sont cohérentes avec le déplacement à l'échelle mondiale de la prédominance des BLSE vers le type CTX-M.

Plusieurs études sur l'augmentation du portage intestinal de BLSE chez les enfants européens sains ont été réalisées. Le portage intestinal par les bactéries à Gram négatif productrices de BLSE chez des enfants français et suisses sains allait de 2.9% à 6.7%, avec CTX-M-15, CTX-M-14 et CTX-M-1 constituant la majorité des BLSE.

En Amérique du Sud et Centrale, une étude a montré que parmi les *E. coli* retrouvés chez les enfants il y avait une prévalence de BLSE de 9% en 2004. Le portage intestinal communautaire d'*E. coli* résistant chez les enfants sains d'Amérique du Sud a été décrit depuis plus de 20 ans, et le portage d'*E. coli* producteur de BLSE a augmenté de manière dramatique. Par exemple, en Bolivie, la colonisation par ces bactéries productrices de CTX-M chez les enfants a été multipliée par 120 : passant de 0.1% en 2002 à 12% en 2011.

En Asie, diverses études ont mis en avant des taux élevés de colonisation par des bactéries Gram négatif productrices de BLSE chez les enfants, notamment à Taïwan et en Inde (représentant un des taux les plus élevés en Asie).

En Afrique et au Moyen-Orient, les taux de portage intestinal d'*E. coli* producteurs de BLSE apparaissent élevés dans certaines communautés africaines, malgré une utilisation globalement plus basse des antibiotiques à large spectre comparé aux autres continents. Des enfants présentant des pathologies sévères, nécessitant une longue hospitalisation, représentent ainsi un environnement favorable à la colonisation et la propagation ultérieure des BLSE dans la communauté.

Une étude ayant eu lieu dans un centre de renutrition pédiatrique au Niger a découvert un taux de 31% d'enfants porteurs de bactéries à Gram négatif productrices de BLSE à leur admission.

En conclusion, cette analyse met en avant l'étendue de ce problème de santé publique. Le portage intestinal sain chez les enfants de bactéries multirésistantes peut avoir de lourdes conséquences en termes cliniques, il est donc important de se pencher sur cette problématique dans la population pédiatrique.

b. Cas spécifique du Liban :

La plupart des données sur la prévalence, les facteurs de risque et la caractérisation moléculaire des bactéries productrices de BLSE proviennent d'études chez les patients adultes à la fois à l'hôpital et dans la communauté, ou à partir d'études chez des enfants hospitalisés, il y a peu de données disponibles concernant les populations pédiatriques saines.

Une étude s'étant déroulée au Liban [17] a eu pour but d'enquêter sur la prévalence et les facteurs prédisposant au portage intestinal d'entérobactéries productrices de BLSE parmi la population pédiatrique saine de ce pays.

Cette étude a été conduite entre janvier et mai 2013 dans trois cliniques pédiatriques différentes au Liban, 125 enfants sains de 1 à 5 ans venant pour une vaccination ou une simple visite de contrôle ont été choisis pour participer à l'étude et ont fourni chacun un écouvillon rectal.

Sur les 125 participants, 31 enfants ont été découverts comme étant porteurs d'entérobactéries productrices de BLSE (soit 24.8%).

Une consommation régulière de viande et de poulet était significativement associée à un taux de portage élevé d'E-BLSE, tandis que les produits laitiers (lait, yaourt, fromage) n'étaient pas corrélés de manière significative. Les habitudes d'hygiène intime affectent également le taux de portage.

Tableau 5 : Facteurs associés au portage fécal d'entérobactéries productrices de BLSE dans la communauté pédiatrique saine libanaise [17] :

Table 3 Factors associated with ESBL-PE fecal carriage in healthy children in Lebanese community

Characteristic	Total N (%) 125 (100 %)	ESBL+ N (%) 31 (24.8 %)	ESBL- N (%) 94 (75.2 %)	P value
Sex				0.009
Male	62 (49.6 %)	21 (67.7 %)	41 (43.6 %)	
Female	63 (50.4 %)	10 (32.3 %)	53 (56.4 %)	
Taking antibiotic during last 8 weeks				0.072
Yes	56 (44.8 %)	18 (58.1 %)	38 (40.41 %)	
No	69 (55.2 %)	13 (41.9 %)	56 (59.6 %)	
Hospital admission in past 12 months				0.019
Yes	23 (18.4 %)	10 (32.3 %)	13 (13.8 %)	
No	102 (81.6 %)	21 (67.7 %)	81 (86.2 %)	
Taking antacid drug during last 8 weeks				0.072
Yes	11 (8.8 %)	5 (16.1 %)	6 (6.4 %)	
No	114 (91.2 %)	26 (83.9 %)	88 (93.6 %)	
Drinking milk				0.011
Regularly*	75 (60 %)	25 (80.6 %)	50 (53.2 %)	
Rare ^a or never	50 (40 %)	6 (19.4 %)	44 (46.8 %)	
Drinking or eating yogurt				0.039
Regularly	77 (61.6 %)	23 (74.2 %)	54 (57.4 %)	
Rare or never	48 (38.4 %)	8 (25.8 %)	40 (42.6 %)	
Eating cheese				0.019
Regularly	74 (59.2 %)	23 (74.2 %)	51 (54.3 %)	
Rare or never	51 (40.8 %)	8 (25.8 %)	43 (45.7 %)	
Eating meat				0.02
Regularly	56 (44.8 %)	19 (61.3 %)	37 (39.4 %)	
Rare or never	69 (55.2 %)	12 (38.7 %)	57 (60.6 %)	
Eating chicken				0.03
Regularly	58 (46.6 %)	19 (61.3 %)	39 (41.5 %)	
Rare or never	67 (53.6 %)	12 (38.7 %)	55 (58.5 %)	
Intimate hygiene habit				0.07
Dry tissue or wipes	51 (40.8 %)	16 (51.6 %)	35 (37.2 %)	
Water + soap or water + tissue	74 (59.2 %)	15 (48.4 %)	59 (62.8 %)	
Sharing toilet				0.12
No	87 (69.6 %)	24 (77.4 %)	63 (67 %)	
Yes	38 (30.4 %)	7 (22.6 %)	31 (33 %)	

P value was calculated using Chi square test
 * Regularly: was considered as 3 times or more per week
^a Rare: was considered as 2 times or less per week

La consommation d'antibiotiques ou d'antiacides 8 semaines avant l'étude, ainsi qu'une hospitalisation durant les 12 mois précédant l'étude ont été associés à un taux plus élevé de portage.

En conclusion pour cette étude, un taux élevé de colonisation chez les enfants sains par les entérobactéries productrices de BLSE a été observé (avec une prédominance des BLSE de type CTX-M), la consommation régulière de produits d'origine animale a été l'un des facteurs associé avec cette colonisation dans la communauté chez les enfants non hospitalisés.

De plus, les bactéries productrices de BLSE sont de plus en plus fréquentes dans le monde, elles sont reconnues comme des pathogènes nosocomiaux importants chez les enfants, le dépistage du portage intestinal est donc crucial afin de prédire le risque d'infection par des BLSE.

2. Focus sur les enfants en garderie ou en crèche :

La population pédiatrique de certains pays se retrouve très souvent en crèche ou en garderie, ce qui peut impliquer une relative promiscuité et ainsi créer un environnement propice à la propagation de bactéries résistantes entre les enfants.

Une étude qui s'est déroulée au Laos [18] s'est intéressée à ce contexte particulier dans lequel se retrouve fréquemment la population pédiatrique, elle a eu pour objectif de déterminer la prévalence de la colonisation intestinale par les entérobactéries productrices de BLSE et les entérobactéries productrices de carbapénémases chez les enfants laotiens sains fréquentant des garderies, ainsi que d'enquêter sur les facteurs de risque de cette colonisation.

En effet, il a été observé des taux de prévalence élevés de colonisation intestinale par des entérobactéries productrices de BLSE en Asie, avec les enzymes CTX-M prédominantes. Malgré une régulation limitée des prescriptions d'antibiotiques au Laos, l'émergence des E-BLSE semble avoir tardé derrière les autres pays de la région. Les jeunes enfants représentent 11% de la population au Laos, et pourraient agir comme réservoir pour les organismes antibiorésistants.

Des échantillons fécaux chez des enfants de 6 ans et moins provenant de 6 garderies de la capitale Vientiane et dans 6 garderies de sa province ont été recueillis entre mars et juin 2014, il s'agissait de garderies fréquentées par au moins 50 enfants.

Au total, cette collecte d'échantillons fécaux s'est faite à partir de 397 enfants sains (avec un âge moyen de 4.2 ans).

Les résultats ont découverts 92 enfants colonisés par des E-BLSE (soit 23%), avec une prédominance d'*E. coli* producteur de CTX-M, des hauts niveaux de co-résistance à d'autres antibiotiques ont également été observés. Cependant, aucune colonisation par des entérobactéries productrices de carbapénémases n'a été identifiée dans cette étude.

Tableau 6 : Susceptibilité aux antibiotiques des E-BLSE isolées [18] :

Antimicrobial	<i>E. coli</i> , n=78		<i>K. pneumoniae</i> , n=18		Other species, n=4		Total, n=100	
	R, n (%)	I, n (%)	R, n (%)	I, n (%)	R, n (%)	I, n (%)	R, n	I, n
Amoxicillin/clavulanate	6 (8)	35 (45)	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	9	36
Cefotaxime	76 (97)	1 (1)	11 (61)	7 (39)	4 (100)	0 (0)	91	8
Ceftriaxone	74 (95)	2 (3)	8 (44)	9 (50)	3 (75)	1 (25)	85	12
Ceftazidime	23 (29)	17 (22)	2 (11)	1 (6)	2 (50)	0 (0)	27	18
Co-trimoxazole	58 (74)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	80	0
Chloramphenicol	36 (46)	42 (54)	14 (78)	4 (22)	2 (50)	2 (50)	52	48
Ofloxacin	15 (19)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16	0
Gentamicin	33 (42)	1 (1)	4 (22)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	40	1
Nitrofurantoin	1 (1)	2 (3)	2 (11)	4 (22)	1 (25)	1 (25)	4	7

R, resistant; I, intermediate.

Une parenté génétique a été observée chez certaines souches d'*E. coli* et de *Klebsiella pneumoniae* au sein de la même garderie, suggérant une transmission localisée. Cependant, dans certains cas des souches génétiquement identiques étaient partagées par des enfants fréquentant des garderies différentes, ce qui met en évidence un réservoir de colonisation étendu.

Le fait de résider dans la capitale Vientiane (la prévalence de la colonisation par des E-BLSE est multipliée par deux par rapport à la province de Vientiane), le voyage à l'étranger, un niveau d'éducation maternelle plus élevée, l'utilisation d'antibiotiques dans les 3 mois précédents et la fréquentation de garderie ou crèche avec un niveau d'hygiène jugé « bon » sont tous des facteurs associés avec la colonisation par des entérobactéries productrices de BLSE dans une analyse univariable. Cependant, dans une analyse multivariable, l'unique association significative était l'utilisation d'antibiotiques.

En conclusion, on observe une haute prévalence de la colonisation pédiatrique par des entérobactéries productrices de BLSE en République démocratique populaire du Laos, une des plus élevée rapportée en Asie. Globalement, la prévalence de la colonisation intestinale par les E-BLSE est de 23.2% (29.7% dans la capitale et 16.4% en province).

Ce fait est probablement le résultat d'une mauvaise utilisation des antibiotiques, car l'utilisation d'anti-infectieux au Laos est nettement moins restreinte.

Donc, bien qu'il y ait quelques preuves que les E-BLSE aient émergé relativement tard au Laos comparé aux pays voisins, elles sont maintenant bien établies dans un réservoir communautaire sain, soulignant alors le besoin d'une surveillance continue et d'une régulation de l'utilisation des antibiotiques.

3. Problématique d'une transmission mère-enfant :

a. Transmission verticale à l'accouchement :

Lorsque l'on aborde la population pédiatrique, il est important d'étudier également les interactions entre les enfants et leur mère concernant la transmission et la colonisation par les bactéries antibiorésistantes.

Une étude de Norvège [19] s'est penchée sur cet aspect de la colonisation chez les enfants, elle a eut comme objectif d'étudier la prévalence et les facteurs de risque de portage d'E-BLSE chez la femme enceinte, le taux de transmission materno-néonatale d'E-BLSE durant l'accouchement et la prévalence d'E-BLSE dans le lait maternel des femmes colonisées.

Les mères colonisées pourraient transmettre des E-BLSE au nouveau-né dès la naissance, mais à quel point cette transmission verticale contribue-t-elle à la colonisation chez le nourrisson ?

Le tractus intestinal des nourrissons colonisés par les E-BLSE pourrait servir de réservoir et représenter un risque pour les services de maternité et de manière plus importante causer des épidémies dans les unités de soins intensifs en néonatalogie si les précautions de contrôle des infections standards venaient à échouer.

Il s'agit d'une étude transversale avec un suivi de la transmission materno-néonatale des E-BLSE, qui s'est déroulée à l'hôpital universitaire Stavanger (environ 5000 naissances par an).

Les femmes ont été dépistées pour une colonisation rectale d'E-BLSE à 36 semaines d'aménorrhée (SA) et à l'accouchement. Les nouveau-nés des mères colonisées ont été dépistés pour E-BLSE durant leurs premières semaines de vie (le jour de leur naissance, le 2^{ème} jour, le 4^{ème} jour, le 6^{ème} jour, le 8^{ème} jour, le 10^{ème} jour puis de 1 à 5 mois).

Au total, 26 femmes sur 901 (soit 2.9%) étaient colonisées par *E. coli* BLSE à 36 SA, et 14 femmes sont restées porteuses de E-BLSE à la délivrance.

Tableau 7 : Caractéristiques des isolats de bactéries productrices de BLSE recueillis chez 26 femmes enceintes à 36 semaines d'aménorrhée [19] :

Table 1. Characteristics of ESBL-producing isolates recovered from 26 pregnant women at 36 weeks of pregnancy			
Patient	Isolate	ESBL-group/type	Co-resistance
1	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT
2	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT
3	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT
4	<i>E. coli</i> ESBL _{M-C}	CIT-subgroup	None
5	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT/CIP
6	<i>E. coli</i> ESBL _{M-C}	CIT-subgroup	None
7	<i>E. coli</i> ESBL _{M-C}	CIT-subgroup	None
8	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT/CIP
9	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT/CIP/GEN
10	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT/GEN
11	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT
12	<i>E. coli</i> ESBL _A	SHV-12	SXT
13	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT
14	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT
15	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT
16	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT
16	<i>K. pneumoniae</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT
17	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT
18	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	None
19	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT/CIP/GEN
20	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	SXT/CIP
21	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	None
22	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT/CIP
23	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT/CIP/GEN
24	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	None
25	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 9	CIP/GEN
26	<i>E. coli</i> ESBL _A	CTX-M-group 1	SXT/GEN

Abbreviations: CIP, ciprofloxacin; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; GEN, gentamicin; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Des souches d'E-BLSE indissociables des souches maternelles respectives ont été détectées chez 5 nouveau-nés durant leurs premiers jours de vie, mettant en évidence une transmission verticale. Ces 5 nourrissons sont nés de mères faisant partie des 14 mères encore E-BLSE positives à l'accouchement, donnant donc un taux de transmission de 35.7%.

Les 5 nourrissons sont nés à terme par voie basse, la colonisation intestinale était détectée en moyenne au 3^{ème} jour.

Figure 4 : Profils PFGE d'isolats d'*E. coli* producteurs de CTX-M provenant de 5 paires mère — nouveau- né [19] :

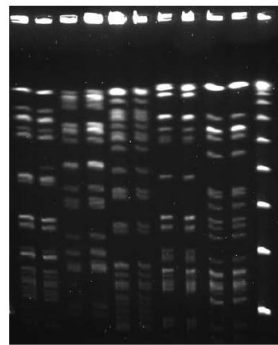


Figure 2. *Xba*I-pulsed-field gel electrophoresis-profiles of CTX-M-producing *E. coli* isolates from five mother-neonate (MN) pairs. Lanes 1 and 2: MN-I; Lane 3 and 4: MN-II; Lanes 5 and 6: MN-III; Lanes 7 and 8: MN-IV; Lanes 9 and 10: MN-V; Lane 11: λ -ladder.

Un total de 146 échantillons de lait maternel ont été cultivés à partir de 25 mères colonisées sur 26, tous étaient négatifs pour les E-BLSE.

L'analyse des facteurs de risque a identifié les nationalités asiatique et africaine comme étant un facteur de risque associé à la colonisation maternelle par les E-BLSE, ainsi que le voyage à destination de ces deux continents durant les 6 derniers mois de grossesse.

Parmi les 5 nouveau-nés positifs à E-BLSE, 4 ont fourni un échantillon de suivi en moyenne à 2 mois, 3 de ces derniers étaient toujours colonisés par une E-BLSE. Ces 3 nouveau-nés peuvent donc représenter une source de propagation chez les autres membres du foyer et la communauté.

En conclusion, la prévalence du portage d'E-BLSE parmi les femmes enceintes était basse dans cette région, mais le taux de transmission materno-néonatale élevé suggère que les mères colonisées représentent un risque non négligeable de colonisation chez les nourrissons. Cependant, la transmission via le lait maternel ne semble pas être une voie de transmission fréquente.

4. Cas spécifique des nouveau-nés de très faible poids de naissance :

Une étude mise en place en Allemagne [20] s'est intéressée à la problématique des nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance (moins de 1500g), et a cherché à déterminer la prévalence et les facteurs de risque de colonisation par les E-BLSE et le SARM chez ces nouveau-nés et leurs mères.

Le SARM est l'un des pathogènes nosocomiaux majeurs, les bébés prématurés avec un très faible poids de naissance sont particulièrement à risque de sepsis causé par le SARM. Parallèlement, le nombre d'E-BLSE est globalement en augmentation.

Les E-BLSE et SARM ont été rapportés comme étant des causes majeures d'infections néonatales, augmentant ainsi la morbi-mortalité néonatale. Il est donc important d'étudier le portage de ces bactéries multirésistantes chez les nouveau-nés avec un très faible poids de naissance.

Cette enquête a été conduite au centre périnatal la Charité à Berlin (Charité University Medical Center), entre mai 2012 et juin 2013.

Une hospitalisation en pre-partum pour un travail ayant commencé prématurément était une indication pour un dépistage d'E-BLSE et de SARM chez les mères par des écouvillons rectaux et nasaux respectivement, en prénatal et à l'accouchement.

Si cela n'était pas possible, les mères étaient dépistées durant les 72h suivant l'admission du nouveau-né.

Le dépistage chez ces nouveau-nés avait lieu une fois par semaine durant le séjour hospitalier.

Sur 209 nouveau-nés avec un très faible poids de naissance, 12 étaient colonisés par des E-BLSE (soit 5.7%), 18 de ces 209 nouveau-nés testés étaient reliés à une mère E-BLSE positive (soit 8.6%) avec 5 d'entre eux également E-BLSE positifs (5 paires mère-bébé E-BLSE positifs).

La prévalence du SARM était de 2.3% chez les nouveau-nés avec un très faible poids de naissance (5 sur 221 testés), seulement un de ces nouveau-nés testés était lié à une mère SARM positive, mais était lui-même SARM négatif.

L'intervalle moyen entre l'admission (ou le dernier écouvillon négatif) et le premier écouvillon positif était de 8 jour pour les E-BLSE, et de 7 jours pour le SARM.

Un typage des souches a identifié une transmission materno-néonatale des E-BLSE, et donc une transmission verticale.

L'incidence de la colonisation par des E-BLSE était 6 fois plus élevée pour les nouveau-nés de mères positives comparés à ceux de mères négatives.

Concernant les facteurs de risque, cette étude a identifié une mère colonisée par une E-BLSE comme un facteur de risque indépendant pour la colonisation des nouveau-nés par une E-BLSE.

Parmi les autres facteurs, il y a : un âge gestationnel bas, un faible poids de naissance, une ventilation mécanique prolongée et la durée de séjour à l'hôpital ; ils ont tous été associés à la colonisation des nouveau-nés par une E-BLSE, et l'utilisation d'antibiotiques était le facteur de risque indépendant le plus fréquemment identifié.

Tableau 8 : Analyse descriptive de 209 nourrissons de très bas poids de naissance / Entérobactéries BLSE [20] :

Table 2. Descriptive analysis of 209 VLBW infants with ESBL-E testing/screening stratified by positive or negative ESBL-E proof in two NICUs at the Charité University Medical Center Berlin between May 2012 and June 2013

Parameter	Category	ESBL-E status of VLBW infant		P value ^a	Incidence per 100 patients, positive
		negative	positive		
Patients, n (%)	total	197 (100)	12 (100)		5.7
ESBL-E status of mother, n (%)	unknown	49 (24.9)	0 (0.0)	<0.001	0.0
	negative	135 (68.5)	7 (58.3)		4.9
	positive	13 (6.6)	5 (41.7)		27.8
Gestational age (weeks), n (%)	<27	56 (28.4)	5 (41.7)	0.365	8.2
	27–29	70 (35.5)	5 (41.7)		6.7
	≥30	71 (36.0)	2 (16.7)		2.7
Birth weight (g), n (%)	<1000	94 (47.7)	7 (58.3)	0.559	6.9
	1000–1499	103 (52.3)	5 (41.7)		4.6
Sex, n (%)	male	97 (49.2)	5 (41.7)	0.768	4.9
	female	100 (50.8)	7 (58.3)		6.5
Delivery mode, n (%)	Caesarean section	181 (91.9)	10 (83.3)	0.276	5.2
	vaginal	16 (8.1)	2 (16.7)		11.1
Multiple birth, n (%)	single	125 (63.5)	8 (66.7)	1.000	6.0
	multiple	72 (36.5)	4 (33.3)		5.3
Birth location, n (%)	in-house	186 (94.4)	12 (100)	1.000	6.1
	external ^b	11 (5.6)	0 (0.0)		0.0
Length of stay until 1800 g/transfer/death, median (IQR)	days	33 (24–47)	46.5 (31–70)	0.037	
Death (until 1800 g), n (%)	no	189 (95.9)	12 (100)	1.000	6.0
	yes	8 (4.1%)	0 (0%)		0.0

^a χ^2 , Fisher's exact or Wilcoxon test.

^bExternal birth includes infants not born in the departments of obstetrics and/or neonatology of the Charité Berlin.

Figure 5 : Typage des souches d'entérobactéries productrices de BLSE chez les nourrissons et leur mère colonisés [20] :

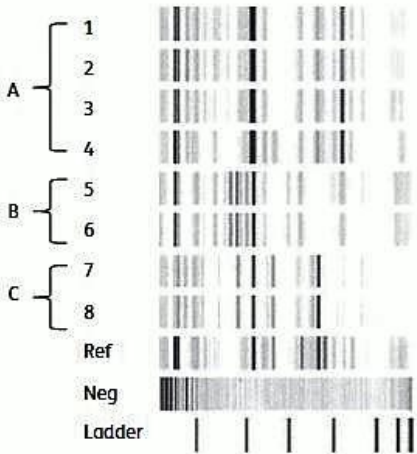


Figure 3. Strain typing of ESBL-E-colonized infants and their colonized mothers. Patients 1–4 were colonized with the ESBL-producing *E. coli* strain A, Patients 5 and 6 shared *E. coli* strain type B and Patients 7 and 8 shared *E. coli* strain type C. The same strain type was assumed when tested strains showed >95% sequence similarity. Patients 1–3 are triplets and Patient 4 is their mother. Patients 5 and 6 and Patients 7 and 8 are two neonate–mother pairs. Ref, reference strain (*E. coli* ATCC 8739); Neg, negative control (without DNA of an *E. coli* strain).

La prévalence de la colonisation par le SARM calculée dans cette étude (2.3% chez les nouveau-nés et 0.6% chez les mères) suit les estimations récemment rapportées (entre 1 et 8.4%).

Du fait du faible nombre de nouveau-nés colonisés par le SARM, aucun facteur de risque n'a pu être estimé dans cette étude.

Tableau 9 : Analyse descriptive de 221 nourrissons de très bas poids de naissance / SARM [20] :

Table 4. Descriptive analysis of 221 VLBW infants with MRSA testing/screening stratified by positive or negative MRSA proof in two NICUs at the Charité University Medical Center Berlin between May 2012 and June 2013

Parameter	Category	MRSA status of VLBW infant		P value ^a	Incidence per 100 patients, positive
		negative	positive		
Patients, n (%)	total	216 (100)	5 (100)		2.3
MRSA status of mother, n (%)	unknown	23 (10.6)	0 (0)	0.732	0.0
	negative	192 (88.9)	5 (100)		2.5
	positive	1 (0.5)	0 (0)		0.0
Gestational age (weeks), n (%)	<27	60 (27.8)	3 (60)	0.288	4.8
	27–29	79 (36.6)	1 (20)		1.3
	≥30	77 (35.6)	1 (20)		1.3
Birth weight (g), n (%)	<1000	101 (46.8)	4 (80)	0.193	3.8
	1000–1499	115 (53.2)	1 (20)		0.9
Sex, n (%)	male	107 (49.5)	2 (40)	1.000	1.8
	female	109 (50.5)	3 (60)		2.7
Delivery mode, n (%)	Caesarean section	199 (92.1)	4 (80)	0.349	2.0
	vaginal	17 (7.9)	1 (20)		5.6
Multiple birth, n (%)	single	135 (62.5)	5 (100)	0.161	3.6
	multiple	81 (37.5)	0 (0)		0.0
Birth location, n (%)	in-house	204 (94.4)	5 (100)	1.000	2.4
	external	12 (5.6)	0 (0)		0.0
Patient days, median (IQR)	days	32 (23–47)	50 (45–54)	0.030	
Death, n (%)	no	208 (96.3)	5 (100)	1.000	2.3
	yes	8 (3.7)	0 (0)		0.0

^a χ^2 , Fisher's exact or Wilcoxon test.

^bExternal birth includes infants not born in the departments of obstetrics and/or neonatology of the Charité Berlin.

Des publications antérieures avaient associé la colonisation des nouveau-nés par le SARM avec un très faible poids de naissance, la présence de nouveau-nés non identifiés porteurs de SARM dans le service, une trop grande proximité des nouveau-nés entre eux, un sous-effectif du personnel soignant et l'utilisation d'antibiotiques et la présence d'un cathéter central à long terme. Les voies patient-patient et personnel soignant-patient ont été estimées comme étant des voies majeures de transmission.

Dans cette étude, la transmission mère — nouveau-né n'est pas significative au vu des résultats.

En conclusion, cette étude a démontré que la transmission materno-néonatale d'E-BLSE de la mère à l'enfant est un important facteur de risque pour la colonisation des nouveau-nés avec un très faible poids de naissance.

Par conséquent, un dépistage de routine d'E-BLSE chez les nouveau-nés et leurs mères pourrait permettre de réduire la morbi-mortalité néonatale.

III. Population analysée en fonction de son activité :

A. Portage sain chez les professionnels de santé :

Puisque les professionnels de santé sont à l'interface entre les hôpitaux, les établissements de soins de longue durée et les maisons de retraite d'une part, et la communauté d'autre part, ils pourraient servir de réservoirs ou de vecteurs concernant la transmission croisée des bactéries antibiorésistantes.

1. Tour d'horizon sur la problématique avec le SARM :

Une méta-analyse [21] a été réalisée sur une période allant de janvier 1980 à mars 2006 afin de réexaminer la prévalence de la colonisation (ainsi que des infections) par le SARM chez les professionnels de santé, ainsi que leur rôle dans la transmission de ce germe.

Sur un total de 127 enquêtes, il a été trouvé un taux moyen de portage du SARM parmi 33 318 professionnels de santé dépistés de 4.6%, avec un portage nasal de 4.1% dans 104 enquêtes. Concernant les sites extra-nasaux, un taux de 6.4% pour les mains a été retrouvé, 1.6% pour le périnée et 0.3% pour le pharynx.

Tableau 10 : Prévalence du SARM chez les professionnels de santé [21] :

	Number of health-care workers with MRSA	Number of health-care workers tested	Prevalence of MRSA in health-care workers
Location (hospital vs non-hospital)			
Hospitals	1404	25 884	5.4%
Non-hospitals	42	1236	3.4%
Location within hospitals			
ICU	154	3309	4.7%
General ward	128	2032	6.3%
Burn unit	38	1326	2.9%
Baseline prevalence of MRSA among patients			
Outbreaks of MRSA	863	22 289	3.9%
MRSA endemic	389	4782	8.1%
MRSA sporadic	98	2234	4.4%
Medical specialty			
Medicine and medical subspecialties	49	1200	4.1%
Surgery and surgical subspecialties	74	1651	4.5%
Age-groups (patients)			
Adults	601	12 888	4.7%
Geriatrics	50	946	5.3%
Paediatrics	111	3187	3.5%
Type of health-care workers			
Medical staff	79	991	8.0%
Nursing staff	186	2499	7.4%
MRSA isolation practices			
Contact precautions or gowns and gloves	531	9429	5.6%
No contact precautions or gowns and gloves	373	11362	3.3%
Private room or cohorting of patients			
Private room or cohorting	306	12 576	2.4%
No private room or cohorting	586	7586	7.7%
Geographic regions			
Northern Europe (including the Netherlands)	101	1910	5.3%
Western Europe	291	10 851	2.7%
Southern Europe	151	3121	4.8%
Eastern Europe	8	511	1.6%
North America	328	7886	4.2%
South America	13	201	6.5%
Africa	105	678	15.5%
Middle east	136	2233	6.1%
South and central Asia	17	513	3.3%
East Asia	132	1005	13.1%
Australia, New Zealand	196	2017	9.7%
Total	1545	33 318	4.6%

ICU= intensive care unit.

Les principaux facteurs de risque de colonisation mis en avant étaient une pathologie chronique au niveau cutané, des pratiques d'hygiène médiocres et le fait d'avoir travaillé dans des pays présentant une endémie de SARM.

Trois types de porteurs de SARM peuvent être distingués parmi les professionnels de santé : les non-porteurs, les porteurs persistants (colonisation chronique par une même souche) et les porteurs transitoires ou intermittents (colonisation durant de courtes périodes par différentes souches). Dans une étude, un portage transitoire a été retrouvé chez 12 infirmières sur 26 (soit

46%), principalement au niveau nasal (colonisation qui avait disparue lorsqu'elles reprenaient leur poste le lendemain), et un portage persistant chez l'une d'entre elles.

Les infections asymptomatiques et la colonisation de sites extra-nasaux ont été significativement associées au portage persistant.

La transmission à partir des professionnels de santé en direction des patients a été examinée dans 106 études, et elle a été considérée comme probable dans 52 d'entre elles et prouvée d'un point de vue moléculaire et épidémiologique dans 27 autres.

On peut citer en exemple, un rapport qui a décrit l'émergence dans un service de néonatalogie gallois d'une souche de SARM atypique, le point de départ était un professionnel de santé d'un autre service qui était porteur sain de cette même souche au niveau nasal. La souche s'est propagée dans le service avec une transmission patient-patient, et ce fut grâce au retrait d'un professionnel de santé avec des mains infectées par un eczéma des soins auprès des patients que l'épidémie s'est achevée.

Devant toutes ces données, il a été conclu que les professionnels de santé constituant un réservoir persistant de SARM dans les institutions de santé sont peut-être rares mais ils restent néanmoins importants. De ce fait, un dépistage des professionnels de santé devrait avoir lieu, indépendamment de la présence de facteurs de risque ou d'infections purulentes, il pourrait faire partie de l'examen pré-recrutement, ou même avoir lieu périodiquement et de manière aléatoire avant une prise de poste afin d'éviter de détecter uniquement les porteurs transitoires. Enfin, ce dépistage ne devrait pas être restreint aux contextes d'épidémie car il a été observé une tendance à des taux de colonisation plus élevés dans des contextes d'endémie de SARM.

En conclusion, certaines personnes sont colonisées de manière permanente, tandis que d'autres ne le sont que durant une courte période, il est donc nécessaire de réaliser un suivi afin de distinguer ces deux types de portage.

Une autre équipe s'est intéressée au portage de SARM chez les professionnels de santé hospitaliers [22], elle avait pour objectif d'examiner la prévalence et la durée de portage du SARM parmi les employés hospitaliers et la transmission aux membres de leur foyer.

Il s'agit d'une enquête de prévalence du portage de SARM chez le personnel et les patients d'un hôpital. Elle s'est déroulée dans un hôpital public universitaire de soins tertiaires comptant 600 lits, situé à proximité de Paris. Des porteurs ont été observés dans deux unités de cet hôpital afin d'estimer une durée de portage, et d'évaluer la transmission des professionnels de santé dépistés SARM positifs à leur famille.

Les résultats de cette enquête ont identifié 60 porteurs de SARM parmi 965 professionnels de santé sur l'hôpital dans son ensemble, la prévalence était plus élevée chez le personnel des services cliniques que chez celui d'autres types d'unités.

Un portage de SARM chez 14 employés a également été identifié, provenant des deux services observés plus en avant, la prévalence dépendait de la durée de service dans ces unités.

La transmission au sein des foyers du personnel porteur de SARM a été étudiée chez 10 professionnels SARM positifs et leur famille, et cette transmission a été confirmée chez 4 d'entre eux (tous les isolats de chaque famille étaient identiques).

Peu de données sont disponibles concernant la prévalence de porteurs de SARM parmi les employés hospitaliers en l'absence d'épidémie parmi les patients. La transmission du SARM entre les patients et les employés dépend certainement de la fréquence et de la durée d'exposition à des patients SARM positifs et les mesures de contrôle des infections mises en place. Une transmission fréquente du SARM des professionnels de santé colonisés à leur foyer a été documentée, mettant en avant la problématique du portage sain chez les professionnels de santé qui de par leur métier se retrouvent à l'interface entre l'environnement hospitalier et la communauté.

2. Tour d'horizon sur la problématique avec les entérobactéries productrices de BLSE :

Le SARM n'est pas la seule bactérie multirésistante susceptible de coloniser les professionnels de santé au sein de l'environnement hospitalier, les E-BLSE posent également problème concernant le portage sain du personnel hospitalier.

Ces dix dernières années, les E-BLSE, notamment EC-BLSE, ont aussi émergé comme source d'infections communautaires, une explication possible pour ce phénomène est la transmission d'E-BLSE des patients hospitalisés à leurs aidants, et notamment les professionnels de santé et les membres de leur famille.

Une étude prospective à l'échelle internationale [23] a eu pour objectif d'étudier la prévalence du portage d'E-BLSE chez le personnel soignant et la famille des patients, et d'examiner si le portage d'E-BLSE au sein de ces groupes était lié aux soins apportés aux patients.

Il s'agit d'une étude faisant partie du projet MOSAR : un réseau transdisciplinaire dévoué à la lutte contre la résistance chez les bactéries et le contrôle de cette résistance.

Elle s'est déroulée d'octobre 2009 à février 2011, dans cinq centres de réhabilitation : au nord de la France (Hôpital Berck Maritime = BM), à Rome en Italie (= FSL), à Barcelone en Espagne (= GI) et à Tel Aviv en Israël (deux centres = LH et TASMC).

Concernant le personnel soignant, des échantillons rectaux ont été recueillis dans 3-4 enquêtes de prévalence, au moins une fois par an durant les 30 mois de l'étude. Au total, 1001 employés hospitaliers ont été dépistés, parmi eux il y avait : 73 médecins, 288 infirmières, 179 aides-soignants, 205 kinésithérapeutes, 37 concierges, 1 diététicien et 218 autres.

Une comparaison des caractéristiques moléculaires a également été effectuée entre les isolats du personnel soignant et ceux des patients afin de prouver s'il y a eu ou non transmission.

La détection d'E-BLSE s'est révélée positive chez 35 des 1001 employés hospitaliers dépistés (soit 3.5%), l'espèce responsable était très majoritairement *Escherichia coli* (présente chez 34 employés sur 35). Les souches de résistance les plus souvent rencontrées étaient : CTX-M-1, CTX-M-14 et CTX-M-15.

Tableau 11 : Facteurs de risque de portage d'E-BLSE parmi le personnel soignant de 5 centres de réhabilitation [23] :

Characteristics and activities of HCW	Carriers (n = 35)	Non-carriers (n = 968)	p value
Centre, n (%)			
BM	3 (2)	144 (98)	0.05
FSL	12 (3)	427 (97)	
GI ^a	5 (10.5)	42 (89.5)	
LH	2 (3)	66 (97)	
TASMC	13 (4.3)	287 (95.7)	
Profession, n (%)			
Physician	2 (2.7)	71 (97.3)	0.86
Nurse	13 (4.5)	275 (95.5)	
Nurse's assistant	7 (3.9)	172 (96.1)	
Physical therapist	6 (3)	199 (97)	
Janitor	2 (5.5)	35 (94.5)	
Dietitian	0	1 (100)	
Other	5 (2.3)	213 (97.7)	
Involved in direct patient contact, n (%)	31 (88.6)	882 (91.5)	0.545
Mean no. of patient's contact hours per week (95% CI)	28.3 (23.4–32.7)	29.3 (28.6–30.05)	0.613
Frequent contact with patient's excretions, n (%)	18 (51.4)	399 (41.3)	0.233
Frequent contact with patient's environment/equipment, n (%)	29 (82.9)	800 (82.8)	0.995
Feeding patients, n (%)	21 (60)	415 (43)	0.047
Bathing patients, n (%)	17 (48.6)	434 (45.1)	0.682
Dressing patients, n (%)	18 (51.4)	487 (50.7)	0.93
Changing patient's bedding, n (%)	19 (54.3)	456 (47.7)	0.423
Assistance in wound care, n (%)	17 (48.6)	383 (39.8)	0.297
Assistance in CVC care, n (%)	13 (37.1)	319 (33.1)	0.617

Abbreviations: CVC, central venous catheters; ESBL, extended spectrum β -lactamase; FSL, Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy; GI, Guttman Institute, Barcelona, Spain; HCW, healthcare worker; LH, Loewenstein Hospital, Tel-Aviv, Israel; TASMC, Tel-Aviv Sourasky Medical Centre, Israel.
2p value for GI versus other centres: p 0.006.

Les deux principaux facteurs de risque de colonisation retrouvés étaient le taux de portage global dans la population générale de la région où se trouvait le centre et l'alimentation des patients (donc une implication de la nourriture comme moyen de transmission à la fois pour les patients et pour le personnel).

Tableau 12 : Caractéristiques moléculaires des souches d'*E. coli* productrices de BLSE isolées chez le personnel soignant [23] :

Centre	ST	ESBL gene	PFGE types	Strains No.	Patients? ²
BM	131	CTX-M-14	I	I	Y
	10	CTX-M-1	I	I	N
	23	TEM-52	I	I	N
FSL	131	CTX-M-15	2	6	Y
		CTX-M-27	I	I	N
	38	CTX-M-14	I	I	N
	69	CTX-M-15	I	I	N
	155	CTX-M-1	NT ³	I	Y
	648	CTX-M-15	I	I	N
GI	2485	CTX-M-1	NT	I	N
	10	CTX-M-14	I	I	N
		SHV-12	I	I	N
	131	CTX-M-15	I	2	N
	648	CTX-M-115	I	I	N
TASMC	131	CTX-M-27	I	4	Y
		CTX-M-15	I	I	Y
			I	I	N
	1284	CTX-M-15	I	2	N
	69	CTX-M-14	I	I	Y
	38	CTX-M-14	I	I	N
	398	CTX-M-15	I	I	N
	453	SHV-12	I	I	N

Abbreviations: ESBL, extended spectrum β -lactamase; FSL, Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy; GI, Guttman Institute, Barcelona, Spain; PFGE, pulsed field gel electrophoresis; ST, sequence type; TASMC, Tel-Aviv Sourasky Medical Centre, Israel.
²Refers to the presence (Y) or absence (N) of an identical strain (identical ST, PFGE and ESBL gene types) in patients' isolates from the same institution.
³NT, not typeable.

De plus, le clone ST131 était présent dans tous les centres de réhabilitation participants à l'étude, avec une prédominance globale (50.0%) et produisant des types de CTX-M BLSE variés. Dans 5 cas, le clone ST131 était partagé par les patients et le personnel soignant.

Cependant, comme ST131 est le clone le plus fréquent d'*E. coli* identifié à la fois dans la communauté et dans le milieu hospitalier, il est difficile d'affirmer si la présence chez le personnel soignant représente une acquisition hospitalière ou communautaire.

Globalement, l'analyse moléculaire comparative des souches d'E-BLSE à partir des patients et du personnel soignant suggère que la plupart des souches provenant des professionnels de santé n'étaient pas le résultat d'une acquisition liée au patient, contrastant avec les résultats apportés par d'autres études concernant le SARM.

Cette différence entre le SARM et les E-BLSE pourrait résulter de leurs sites de colonisation différents, leur taux de survie dans l'environnement ou d'autres facteurs biologiques méconnus.

En conclusion, l'étude a permis de démontrer que les familles des patients sont plus à risque d'acquérir une E-BLSE à partir des patients que ne l'est le personnel soignant. Cependant, elle démontre aussi qu'un nombre non négligeable de ce personnel est porteur asymptomatique d'E-BLSE.

3. Focus sur les médecins généralistes et sur les chirurgiens orthopédistes :

a. Chez les médecins généralistes irlandais :

Une enquête de prévalence a été conduite afin d'évaluer le taux de portage nasal de SARM parmi les médecins généralistes de trois comtés de l'ouest de l'Irlande (Mayo, Galway et Roscommon). En effet, les médecins généralistes sont en contact avec des patients qui peuvent être colonisés ou infectés par le SARM, donc il est important de s'intéresser également au portage asymptomatique dans cette profession [24].

Pour ce faire, 120 médecins généralistes ont été aléatoirement sélectionnés et 78 ont accepté de participer. Elle s'est déroulée d'octobre à novembre 2005.

Le taux de prévalence du portage nasal de SARM chez ces participants était de 7.7% (6/78). Cela représente un certain nombre de médecins généralistes de l'ouest de l'Irlande avec un portage nasal de SARM, ce qui souligne le besoin de normes strictes dans le contrôle des infections.

Il a été noté que les isolats de cette étude sont liés de manière proche à la souche prédominante de SARM associée au système de santé en Irlande.

Cette étude présente cependant des limites, notamment la taille de l'échantillon qui est relativement faible et le portage qui n'a été examiné qu'à un seul temps t.

Il serait donc intéressant de faire de nouvelles études sur la problématique du portage sain chez les médecins généralistes sur une période prolongée et avec une taille d'échantillon plus importante.

b. Chez les chirurgiens orthopédistes :

Bien que les professionnels de santé tels que les chirurgiens orthopédistes se situent à une interface critique entre l'environnement hospitalier et une population de patients à risque, la prévalence des bactéries antibiorésistantes au sein de la profession chirurgicale demeure relativement méconnue.

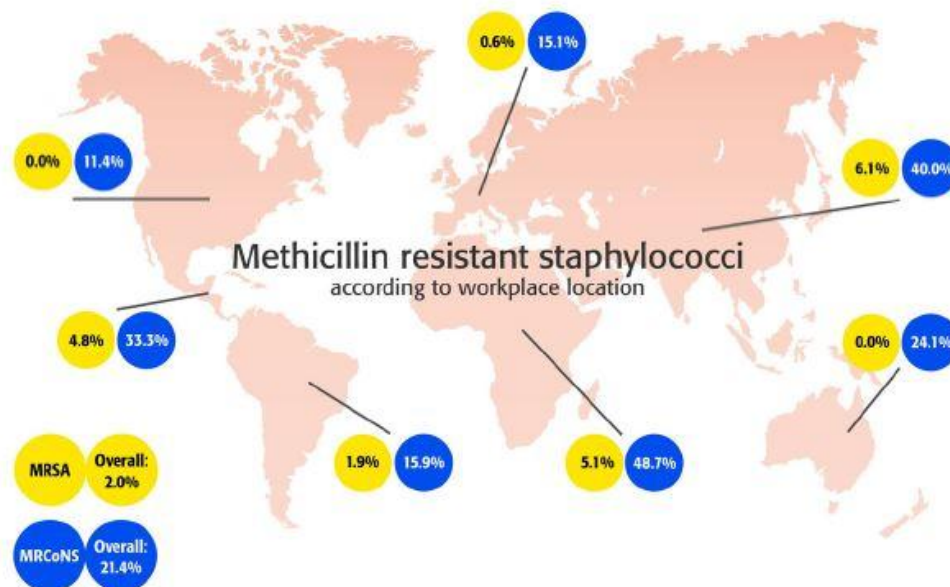
Une étude se concentrant sur cette profession de santé a été réalisée [25], et offre un aperçu du taux de colonisation nasale des chirurgiens orthopédistes par les staphylocoques multirésistants, incluant le SARM et les staphylocoques à coagulase négative résistant à la méticilline (SCNRM).

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle transversale à la fin de l'année 2013, les participants étaient tous des chirurgiens orthopédistes en activité provenant de 75 pays, et formant une cohorte de 1166 chirurgiens (chirurgie du rachis et chirurgie cervico-faciale).

Les résultats montrent un taux moyen de portage nasal de *Staphylococcus aureus* de 28.0% et de 2.0% concernant le SARM.

On a pu observer des variations régionales significatives, avec les taux les plus importants en Asie (6.1%), en Afrique (5.1%) et en Amérique Centrale (4.8%) ; cependant aucun portage de SARM n'a été détecté chez les 79 chirurgiens d'Amérique du Nord, et des taux de portage de SARM bas ont été observés chez les 657 chirurgiens d'Europe.

Figure 6 : Carte mondiale montrant le lieu de travail des chirurgiens et le portage nasal du SARM et des SCNRM [25] :



Cependant, au vu du haut rendement de cultures positives, les données indiquent une prévalence basse en Amérique du Nord.

La tendance de taux plus importants de SARM en Asie et en Afrique pourrait être attendue si l'on considère les taux importants de SARM chez les professionnels de santé précédemment rapportés dans les études régionales à petite échelle.

On observe notamment des taux de colonisation des professionnels de santé par le SARM extrêmement hauts en Ouganda (41.9%) et en Arabie Saoudite (>70%).

Les résultats ont également mis en avant un taux de portage nasal de SCNRM en moyenne de 21.4%, avec une distribution géographique similaire au portage de SARM.

Un usage récent d'antibiotiques systémiques a été associé à des taux plus élevés de portage de staphylocoques résistants.

En effet, 22% des chirurgiens participants ont reçu un traitement antibiotique dans les 6 mois précédents l'étude, sans répercussion sur le nombre de cultures négatives dans l'étude, et des études expérimentales ont montré une réduction seulement à court terme de la charge bactérienne suivant l'utilisation d'antibiotiques.

Il a été découvert que l'antibiothérapie réduisait simultanément le taux de colonisation par le SASM, tout en augmentant le taux de colonisation par le SARM et les SCNRM, lorsque l'on compare avec les chirurgiens restants.

Ce phénomène n'a pas été retrouvé dans la population chirurgicale étudiée précédemment, mais est généralement retrouvé dans les études-patients, dans lesquelles la prévalence du SARM était augmentée après une exposition aux antibiotiques.

Les données présentées dans cette étude indiquent que les chirurgiens orthopédistes sont colonisés par *S. aureus* et le SARM à des taux presque équivalents à ceux de la population générale.

Les taux élevés de résistance au sein des staphylocoques à coagulase négative sont préoccupants, à cause de la prise de conscience croissante de leur importance dans les infections acquises à l'hôpital et associées aux dispositifs.

Il est important de souligner que la profession de chirurgien prend en charge une population vulnérable, et des études supplémentaires seraient requises afin d'élucider l'impact d'une surveillance accrue de la relation entre les chirurgiens et leur propre santé (screening sur un éventuel portage de bactéries antibiorésistantes), mais aussi sur le rôle que cela pourrait jouer sur les infections nosocomiales.

En conclusion, dans cette étude il a été observé que le taux de colonisation nasale par le *S. aureus* (26%) et par le SARM (2.0%) chez les chirurgiens est similaire à celui de la population générale. Une variation géographique significative a été constatée, ce qui pourrait s'expliquer, au moins partiellement, par des pratiques de gestion antimicrobienne variables selon la région.

Des efforts concertés au sein des Etats-Unis et de l'Europe afin d'atteindre une restriction plus importante de la prescription d'antibiotiques, pourraient partiellement expliquer la colonisation réduite par des BMR dans ces régions.

B. Portage sain chez les personnes au contact des animaux :

1. Les vétérinaires :

Ces dernières années, des rapports concernant la colonisation et les infections par le SARM chez les animaux sont devenus de plus en plus fréquents.

Les vétérinaires sont en première ligne vis-à-vis d'une éventuelle transmission du SARM de l'animal à l'homme, mais aussi de l'homme à l'animal, à l'instar des éleveurs (cf. partie consacrée à cette population), posant la question inquiétante sur le potentiel qu'ont ces animaux à devenir des réservoirs de SARM.

Beaucoup d'études se sont donc intéressées à cette profession, afin de définir s'il s'agit d'un facteur de risque de colonisation et d'infection par le SARM, au vu de leur exposition professionnelle à diverses espèces animales susceptibles d'être porteuses de BMR.

De nombreux travaux se sont concentrés sur le cas des chevaux et du personnel vétérinaire au contact de ces animaux, car on a remarqué une augmentation des cas d'infections et de colonisation par le SARM chez les animaux et les hommes travaillant avec eux, incluant les chevaux et le personnel s'occupant d'eux.

En effet, en se basant sur la capacité du SARM à être transmis entre les chevaux et les hommes, il devient donc raisonnable de suspecter que le personnel vétérinaire équin serait plus à risque d'être colonisé par le SARM que la population générale.

a. Cas particulier des vétérinaires en contact avec des chevaux :

1. Cas particulier du cheval

En 2005, une étude nord-américaine [26] s'est intéressée au problème de la transmission de SARM entre les chevaux et les hommes. Pour cela, une enquête a été mise en place concernant des rapports sur des infections cutanées apparues chez du personnel travaillant au contact d'un poulain présentant ultérieurement une colonisation et une infection par le SARM communautaire.

Il s'agissait d'un poulain pur-sang âgé de 24h, hospitalisé pour l'évaluation et le traitement d'une insuffisance rénale aiguë et d'une septicémie, il était accompagné de sa mère. Une partie de l'encadrement du poulain incluait le programme de surveillance « Foal Watch » qui consistait en une surveillance 24h sur 24 du poulain par des étudiants vétérinaires avec une rotation de l'équipe toutes les 4 heures.

Au sixième jour de son hospitalisation, l'isolement de SARM à partir d'écouvillons nasaux collectés à son admission, a été confirmé à la fois chez le poulain et chez sa mère. De ce fait, ils ont été isolés et des mesures de protection supplémentaires ont été mises en place pour tout contact avec la jument ou son poulain.

Sept jours après l'admission du poulain, il a été rapporté de manière anecdotique l'apparition de lésions cutanées chez certains membres du programme « Foal Watch ». Les étudiants en question ont été contactés afin d'évaluer la présence ou non de ces lésions et de collecter des écouvillons nasaux ainsi que de l'aine chez ceux souhaitant être dépistés pour une éventuelle colonisation par le SARM.

Les résultats de ce dépistage ont révélé que trois individus présentaient bel et bien des lésions cutanées à SARM. Il s'agissait de trois jeunes femmes, deux d'entre elles n'avaient pas de pathologie sous-jacente et avaient été en contact avec le poulain au deuxième jour de son hospitalisation, la troisième présentait des lésions sur ses mains provenant d'un eczéma pré-existant qui ont été surinfectées par le SARM.

En plus de ces trois individus cliniquement atteints, une colonisation par le SARM a été mise en évidence chez 10 des 103 personnes testées, comprenant quatre membres asymptomatiques du programme « Foal Watch » et six vétérinaires (quatre cliniciens et deux techniciens).

Le personnel du programme « Foal Watch » a été exclusivement en contact avec le poulain colonisé, tandis que le personnel vétérinaire a travaillé avec beaucoup d'autres animaux dans l'hôpital.

Tous les isolats prélevés – équins et humains – étaient indissociables les uns des autres via leur analyse par électrophorèse à champ pulsé (PFGE), ils ont été classés comme CMRSA-5 (Canadian epidemic MRSA clone 5). Cela est cohérent avec d'autres rapports indiquant la prédominance du clone CMRSA-5 chez les chevaux et le personnel à leur contact.

Le caractère indissociable des isolats équins et humains, l'échec de l'identification d'autres sources probables d'infection des étudiants, l'identification d'une colonisation par le SARM chez la jument et son poulain à leur admission et l'absence de contact des membres du programme « Foal Watch » avec d'autres chevaux hospitalisés corrobore l'hypothèse que le personnel de « Foal Watch » a été infecté par le poulain.

Concernant les individus ne participant pas au programme de surveillance, étant donné la prédominance de CMRSA-5 chez les chevaux et l'infection nosocomiale présumée de cinq autres chevaux hospitalisés suivant l'admission de la jument et de son poulain, la possibilité que ces individus aient été colonisés par contact avec d'autres chevaux colonisés est clairement suggéré.

En conclusion, cette étude rapportant une transmission relativement étendue de SARM à partir d'un poulain au personnel vétérinaire suite à un contact de courte durée (4h seulement) étaye l'hypothèse que l'exposition professionnelle ou récréationnelle aux chevaux pourrait être un facteur de risque important de colonisation ou d'infection par le SARM communautaire.

Au vu d'un risque de transmission zoonotique qui semble tout à fait réel entre hommes et animaux, des études supplémentaires sur cette transmission semblent requises.

Ce risque doit être pris en compte lors de l'encadrement d'animaux infectés ou colonisés par le SARM, que ce soit à l'hôpital ou dans les élevages.

Une autre étude, cette fois-ci de 2007 [27], s'est penchée sur la question d'une transmission entre hommes et chevaux, et plus particulièrement entre vétérinaires et chevaux.

Afin d'évaluer la prévalence de la colonisation par le SARM chez ce personnel vétérinaire et d'identifier les facteurs de risque de ce groupe concernant cette colonisation, ceux-ci ont été recrutés sur la base du volontariat lors d'une conférence internationale de médecine équine à San Antonio, Texas, USA en 2006. Tous les vétérinaires s'occupant de chevaux ont été considérés comme « personnel vétérinaire équin », qu'ils s'occupent exclusivement de chevaux ou non.

Suite à l'analyse des écouvillons nasaux qu'ils avaient fournis, ainsi que du questionnaire auquel ils avaient dû répondre, une colonisation par SARM a été retrouvée chez 26 des 257 participants à l'étude, soit un pourcentage de 10.1%.

Il a été constaté que cette prévalence était haute lorsqu'elle était comparée à celle d'autres études portant sur la population générale, étayant l'hypothèse que la profession de vétérinaire équin présente un risque accru de colonisation par le SARM.

Sur les 26 participants colonisés par le SARM, 23 provenaient des Etats-Unis, 2 d'Irlande et le dernier du Canada.

Sur les 26 isolats de SARM, 14 ont été classés comme étant CMRSA-5 (chez les individus venant du Canada, d'Irlande et de huit états nord-américains), 9 autres isolats ont été classés comme étant CMRSA-2 et le dernier isolat comme étant CMRSA-10.

Bien que cette étude montre une prévalence parmi les praticiens vétérinaires équins plus élevée que celle de la population générale, si on ne se basait que sur celle-ci, il ne serait pas possible d'affirmer de manière catégorique que la pratique de la médecine équine est un facteur de risque de colonisation par le SARM puisqu'aucun groupe contrôle de praticiens non-équins n'a été examiné.

Cependant, l'étude met en avant la problématique d'une transmission potentielle du SARM à partir du personnel vétérinaire colonisé à des personnes à plus haut risque de développer une infection par le SARM ou à d'autres chevaux dont ils s'occupent.

Un autre fait important est mis en avant grâce à cette étude : la prédominance de CMRSA-5 parmi les 26 isolats.

En effet, lors de l'analyse par électrophorèse à champ pulsé (PFGE) d'isolats de SARM provenant de chevaux identifiés dans le nord de l'Amérique, une vaste majorité a été classée comme étant des sous-types de CMRSA-5.

Or, ce type est relativement rare chez l'homme, suggérant qu'elle pourrait être d'une certaine manière adaptée à la survie chez le cheval.

De plus, le clone CMRSA-5 était aussi celui prédominant retrouvé chez le personnel d'écurie et les vétérinaires dans plusieurs études nord-américaines.

De ce fait, la prédominance de CMRSA-5 dans cette étude supporte l'hypothèse qu'une large proportion des participants colonisés pourrait avoir acquis ce SARM lors d'un contact professionnel avec des chevaux, et donc qu'une transmission entre chevaux et hommes est possible.

Les découvertes de ces études supportent les précédentes hypothèses que la colonisation par le SARM est un risque professionnel parmi le personnel vétérinaire équin, et souligne l'importance de prendre des précautions afin de prévenir la propagation bidirectionnelle de SARM entre chevaux et hommes.

2. Comparaison chevaux vs. autres espèces animales :

Après s'être intéressé au cas des chevaux de manière isolée, il serait utile d'effectuer la comparaison de ces équidés avec d'autres animaux concernant la transmission du SARM, afin de déterminer s'il existe différents niveaux de risque entre espèces.

Une étude irlandaise de 2005 [28] s'est attachée à répondre à cette problématique. En effet, elle documente la récupération de SARM chez des animaux atteints d'infections respiratoires, urinaires ou présentant une blessure, et également chez des animaux ayant fait l'objet d'une chirurgie suite à un traitement. Ces animaux se sont retrouvés dans un hôpital vétérinaire et seize cliniques vétérinaires privées, en des lieux géographiques différents à travers l'Irlande.

Il s'avère que le SARM a été isolé chez 25 animaux, comprenant 14 chiens, 8 chevaux, 1 chat, 1 lapin et 1 phoque ; mais également chez 10 membres du personnel vétérinaire.

Le typage a été effectué tout d'abord grâce aux profils de résistance et ensuite par PFGE, afin d'étudier la relation entre les isolats des animaux et ceux des hommes, et d'élucider si une transmission homme-animal ou animal-homme a eu lieu ou non.

Les analyses obtenues grâce au profil PFGE ont montrés que la plupart des isolats provenant des animaux autres que les équidés étaient indissociables les uns des autres et de ceux provenant du personnel s'occupant de ces animaux.

Toutefois, concernant les isolats des 8 chevaux et ceux des membres du personnel leur étant assignés, ils présentaient des motifs obtenus par PFGE qui étaient indissociables entre eux, mais différents des motifs obtenus chez les autres animaux.

Tableau 13 : Données sur les isolats de SARM de 17 animaux et 6 personnels vétérinaire [28] :

Table 1
Data relating to MRSA isolates from 17 animals and six attendant veterinary healthcare personnel

Veterinary practice, case, and specimen details						Antibiogram-resistogram (AR)			PFGE
Location	Practice	Case	Date	Species	Site	Ur ^a	Pattern	Type	Type (PFT ^c)
Southwest	B	1	13 January 2003	Canine	Wound	–	ApCdCpErLnTe ^b	'NT'	A (01018)
Southwest	B	2	12 February 2003	Canine	Wound	–	ApCdCpErLn...	'NT'	A (01018)
Southwest	B	3	18 February 2003	Canine	Wound	–	ApCp...ErLn...	'NT'	A (01018)
Southwest	B	4	07 March 2003	Canine	Wound	–	ApCdCpErLnTe	'NT'	A (01018)
Southwest	B	5	17 April 2003	Canine	Wound	–	ApCdCpErLnTe	'NT'	A (01018)
Southwest	B	6	03 September 2003	Lapine	Wound	–	Ap...CpErLnTe	'NT'	A (01018)
Southwest	B	BH1	07 March 2003	Human	Nares	–	ApCdCpErLnTe	'NT'	A (01018)
West	C	7	16 April 2003	Canine	Nares	–	ApCdCpEr...	06.5	A (01018)
West	H	8	29 September 2003	Canine	Wound	–	ApCdCpEr...	06.5	A (01018)
Midlands	K	9	19 March 2004	Canine	Wound	–	ApCdCpEr...	06.5	A (01018)
Midlands	K	10	11 May 2004	Canine	Trach	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
Midlands	K	KH1a	25 March 2004	Human	Nares	–	ApCdCp...	06.3	A (01018)
Midlands	K	KH1b	13 August 2004	Human	Nares	–	ApCdCpEr...	06.5	A (01018)
Midlands	K	KH2a	25 March 2004	Human	Nares	–	ApCdCpEr...	06.5	A (01018)
Midlands	K	KH2b	13 August 2004	Human	Nares	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
Midlands	K	KH3	01 April 2004	Human	Nares	–	ApCdCpEr...	06.5	A (01018)
East	A	11	08 January 2003	Feline	Urine	–	ApCdCpEr...	06.5	A ₃ (01002)
East	M	12	16 April 2004	Canine	Wound	–	ApCdCpEr...	06.5	A ₂ (01075)
East	L	13	12 May 2004	Canine	Wound	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
East	N	14	30 July 2004	Canine	Wound	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
East	N	15	30 July 2004	Canine	Wound	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
East	N	NH1	06 August 2004	Human	Nares	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
East	N	NH2	06 August 2004	Human	Nares	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
East	D	16	23 June 2003	Canine	Wound	–	ApCdCpErLn	'NT'	A (01018)
East	G ^d	17	17 September 2003	Phocine	LNS	–	ApCdCpEr...Fd	06.5FdR	A ₃ (01074)

^a Urease reaction.

^b Antimicrobial abbreviations: Ap, ampicillin; Cd, cadmium nitrate; Cp, ciprofloxacin; Er, erythromycin; Fd, fusidic acid; Ln, lincomycin; Te, tetracycline.

^c Other abbreviations: PFT, pulsed field type; BH1, KH1, NH1, isolates recovered from humans in veterinary Practices B, K and N, respectively. Repeat isolates were obtained from two humans (KH1 and KH2). Trach, tracheostomy tube; LNS, lymph node and spleen.

^d Isolate was recovered post-mortem from a seal which had been treated in a seal sanctuary.

Tableau 14 : Données sur les isolats de SARM de 8 chevaux et de 4 personnels vétérinaire [28] :

Table 2

Data relating to MRSA isolates from eight horses and four attendant veterinary healthcare personnel

Veterinary practice, case and specimen details						Antibiogram-resistogram (AR)			PFGE	
Location	Hospital/practice	Case	Date	Species	Site	Ure ^a	Pattern	Type	Type (PFT ^c)	
North	E/F ^b	18	04 September 2003	Equine	Wound	+	ApCdCpEbErGnKn...NmRfSuTbTeTp	Unf	B	(00173)
Midlands	E/I	19	08 October 2003	Equine	Wound	+	ApCdCpEbErGnKn...NmRfSuTbTeTp	Unf	B	(00173)
East	E/J	20	22 December 2003	Equine	Wound	+	ApCdCpEbErGnKnLnNmRfSuTbTeTp	Unf	B	(00173)
North	E/F	21	26 July 2004	Equine	Wound	+	ApCdCpEbErGnKnLnNmRfSuTbTeTp	Unf	B	(00173)
North	E/F	23	20 September 2004	Equine	Wound	+	Ap...ErGnKn...Nm...SuTbTeTp	Unf	B	(00173)
Midlands	E/O	22	20 September 2004	Equine	Wound	+	ApCd...EbErGnKnLnNmRfSuTbTeTp	Unf	B	(00173)
East	E/P	24	23 September 2004	Equine	Wound	+	Ap...ErGnKnLnNm...SuTbTeTp	Unf	B	(00173)
West	E/Q	25	11 October 2004	Equine	Abdominal granuloma	+	Ap...ErGnKn...St...SuTbTe...	Unf ^d	B ₁	(00191)
North	F	FH1 ^e	10 August 2004	Human	Nares	+	ApCd...ErGnKn...RfSuTbTeTp	Unf	B ₃	(00190)
North	F	FH2	10 August 2004	Human	Nares	+	ApCd...ErGnKn...RfSuTbTeTp	Unf	B ₃	(00190)
East	E	EH1	22 September 2004	Human	Nares	+	Ap...ErGnKn...RfSuTbTeTp	Unf	B ₂	(00189)
East	E	EH2	22 September 2004	Human	Nares	+	Ap...ErGnKnLn...RfSuTbTeTp	Unf	B	(00173)

^a Urease reaction.

^b Veterinary hospital and practice of origin.

^c Abbreviations: PFT, pulsed field type; Ap, ampicillin; Cd, cadmium nitrate; Cp, ciprofloxacin; Er, erythromycin; Eb, ethidium bromide; Fd, fusidic acid; Gn, gentamicin; Kn, kanamycin; Ln, lincomycin; Nm, neomycin; Rf, rifampicin; Su, sulphonamide; St, streptomycin; Tb, tobramycin; Te, tetracycline; Tp, trimethoprim; Unf, unfamiliar pattern.

^d This pattern was unlike the patterns obtained from the other equine isolates.

^e EH1, EH2, FH1, FH2, isolates recovered from humans in veterinary Practices E and F, respectively.

Une découverte importante est à mettre en avant dans cette étude : lors de la comparaison des motifs obtenus par la technique PFGE entre des isolats vétérinaires et des isolats provenant des hôpitaux humains, il a été observé que le motif le plus fréquemment rencontré chez les SARM provenant des animaux – autres que les équidés – était indissociable du motif prédominant de la souche de SARM la plus prévalente dans la population générale en Irlande.

Cependant, les motifs des isolats provenant des chevaux étaient différents de tous les motifs précédemment rapportés dans les études irlandaises portant sur des isolats d'origine humaine.

Le typage par profil de résistance a montré que les isolats des chevaux étaient différents de ceux des 17 autres animaux, et exhibaient un profil de résistance beaucoup plus étendu, révélant une résistance à 13 agents antimicrobiens présents dans le panel de ce typage.

Il a également été mis en évidence que les profils obtenus par la technique PFGE des isolats provenant du personnel vétérinaire en contact avec les 8 chevaux étaient différents de ceux des isolats des humains associés aux autres animaux.

Ainsi les SARM présents chez les animaux autres que les équidés ressemblaient aux isolats de la souche prédominante retrouvée chez les patients humains en Irlande, mais que les isolats équins étaient différents des SARM observés dans les cliniques humaines dans ce même pays.

Il y a donc eu une transmission de deux clones de SARM retrouvés dans les cliniques vétérinaires en Irlande, et donc qu'un clone pourrait avoir émergé d'hôpitaux humains. La source du deuxième clone reste quant à elle à être déterminée.

En conclusion, cette étude documente l'isolement de SARM à partir de spécimens cliniques chez plusieurs espèces animales en Irlande, avec le recueil d'isolats similaires chez le personnel vétérinaire associé aux soins de ces animaux.

Les isolats ont été divisés en deux clones grâce au typage par profil de résistance et profil d'électrophorèse à champ pulsé.

Une souche a été associée aux petits animaux et était indissociable de la souche la plus commune observée dans les hôpitaux humains en Irlande.

L'autre souche a été associée aux chevaux et au personnel vétérinaire équin, et elle n'a jamais été rapportée auparavant chez des patients irlandais.

b. Cas des animaux de compagnie, leurs vétérinaires et leurs propriétaires :

L'émergence de SARM chez les animaux domestiques est une inquiétude en terme de santé animale, et également en terme de potentiel pour ces animaux d'agir comme source d'infection ou de colonisation au contact des êtres humains.

La plupart des rapports sur le SARM chez les animaux de compagnie ont impliqué des cas cliniques ou des épidémies, et on sait peu de choses au sujet des taux de colonisation chez les animaux de compagnie dans la communauté.

A ce stade, la colonisation par le SARM apparaît comme étant relativement peu fréquente dans ce groupe d'animaux.

Une étude récente a rapporté une colonisation concomitante chez des chiens et du personnel d'un hôpital vétérinaire par des souches de SARM indissociables entre elles [29].

Automatiquement, cela suggère une transmission inter-espèces. Cependant, il est difficile de confirmer cette hypothèse.

Lorsque le portage de SARM chez les animaux de compagnie et les vétérinaires est étudié, les propriétaires ne peuvent être exclus, étant eux aussi en contact avec ces animaux potentiellement porteurs.

Une étude de 2006 qui s'est déroulée au Canada et aux Etats-Unis [30], a eu comme objectif de décrire l'infection et la colonisation par le SARM chez les animaux de compagnie, et sa transmission entre animaux et hommes (propriétaires et vétérinaires).

Pour ce faire, des enquêtes ont été mises en place faisant suite à des rapports envoyés par des vétérinaires de ville concernant des infections par le SARM chez des animaux de compagnie.

Le personnel vétérinaire et les propriétaires des animaux infectés furent contactés, et des échantillons diagnostiques ont été demandés pour les animaux et les hommes qui ont été à leur contact.

Dans seulement 6 cas parmi les 37 rapports reçus, les propriétaires et les vétérinaires ont consentis à pourvoir des échantillons diagnostiques supplémentaires, et ainsi permettre l'évaluation de la transmission du SARM au sein de la clinique vétérinaire et du domicile.

Le SARM a été isolé chez 8 animaux cliniquement atteints, ainsi que chez leurs propriétaires, certains membres du personnel vétérinaire et dans certains cas chez d'autres animaux qui ont été en contact avec eux.

Alors qu'une colonisation concomitante par le SARM a déjà été identifiée chez les hommes et les animaux, cette étude fournit des informations supplémentaires suggérant que le SARM peut être transmis entre hommes et animaux plusieurs fois au sein du domicile ou d'une clinique vétérinaire. Les résultats de cette étude suggèrent fortement une transmission inter-espèce et étayent les précédentes inquiétudes que les animaux domestiques pourraient devenir des réservoirs domestiques de SARM, pouvant ainsi entraîner une infection (ou une réinfection) chez les membres du foyer.

Dans l'un des cas étudié, deux chatons ont été identifiés comme porteurs de SARM, ainsi que leurs deux propriétaires, leur autre chat et un technicien de la clinique dans laquelle ils ont été hospitalisés et qui a été à leur contact. Tous étaient porteurs de souches indissociables entre elles, suggérant ainsi une transmission. Puisque le technicien n'a pas été en contact avec les deux propriétaires, il a été suspecté que les deux chatons étaient bien la source d'origine.

Cependant, ce qui a été le plus préoccupant dans ce cas-ci, a été l'isolement du SARM chez l'un des chatons jusqu'à neuf mois après le diagnostic initial de son infection par le SARM.

Si des animaux domestiques peuvent être colonisés pendant des périodes de temps prolongées, le potentiel de transmission du SARM aux membres du foyer ainsi qu'à d'autres contacts est alors plus important.

Dans trois autres cas, il a été présumé que les propriétaires ont infecté leurs animaux de compagnie après avoir développé eux-mêmes une infection nosocomiale par le SARM ou après avoir été colonisés en travaillant à l'hôpital.

Ces cas soulignent le potentiel qu'ont les animaux domestiques à devenir des sources communautaires d'infection ou de réinfection pour leurs contacts au sein de leur foyer.

Cela est davantage préoccupant avec le personnel de santé possédant un animal domestique colonisé et qui pourrait par la suite transmettre le SARM aux patients avec qui il est en contact.

La prédominance, chez les animaux domestiques, des souches de SARM fréquentes chez l'homme au Canada (CMRSA-2) suggère qu'ils acquièrent le SARM probablement via un contact

direct avec les hommes infectés ou colonisés, au lieu d'une dissémination de souches spécifiquement vétérinaires ou de l'acquisition *de novo* d'une résistance à la méticilline par des isolats de staphylocoque doré communautaire sensible à la méticilline.

En conclusion, alors que le SARM devient de plus en plus fréquent chez les hommes dans la communauté, il devient apparent que cela est également vrai chez les animaux domestiques.

Il s'agit d'une situation alarmante à cause du potentiel vis-à-vis des pathologies à la fois humaines et animales, compliquant ainsi le contrôle de la propagation infectieuse.

2. Les fermiers ou les éleveurs :

Le mésusage des antibiotiques chez l'homme a clairement contribué à l'augmentation des taux de résistance. Cependant, l'attention a récemment été attirée sur l'usage des antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires et sur ses conséquences sur les taux de résistance chez l'homme.

Chez les animaux d'élevage, l'intérêt des antibiotiques est à la fois économique (les animaux doivent être en bonne santé pour être abattus et leurs viandes mises sur le marché), mais aussi afin d'assurer leur bien-être. Ainsi, pour le traitement des infections d'origine bactérienne, les antibiotiques peuvent être administrés aux animaux d'élevage selon trois modes : le traitement thérapeutique (curatif), le traitement métaphylactique (traitement de l'ensemble des animaux lorsqu'une infection contagieuse d'origine bactérienne se déclare chez l'un d'entre eux) et le traitement préventif (prophylactique).

Un autre usage des antibiotiques en élevage industriel fait lui l'objet de beaucoup de controverses, il s'agit de leur utilisation en tant que facteurs de croissance administrés sous forme d'additifs à l'alimentation animale. Les antibiotiques sont alors utilisés comme promoteurs de croissance pour améliorer la conversion par l'animal de la nourriture en masse corporelle. Mais, il est connu que cette utilisation des antibiotiques conduit à une colonisation massive des animaux par des bactéries résistantes, qui peuvent par la suite contaminer la nourriture pour finalement atteindre l'homme. De ce fait, il semblerait que les fermiers soient plus susceptibles d'acquérir des bactéries entérales antibiorésistantes par contact avec les animaux producteurs de denrées alimentaires, même s'ils ne sont pas eux-mêmes traités par des antibiotiques.

Désormais dans l'Union Européenne, plus aucune molécule antibiotique n'est utilisée en production animale comme promoteur de croissance. Il ne s'agit plus que de médicaments vétérinaires, ce qui sous-entend que les antibiotiques sont soumis à prescription vétérinaire et qu'ils ne sont utilisés que comme traitement curatif ou préventif.

a. Les éleveurs de porcs :

Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées au sein de l'Union Européenne (faisant suite à des études aux Pays-Bas), et ont mis en évidence la présence de SARM chez l'animal, et plus particulièrement chez le porc, qui contaminent les personnes travaillant à leur contact (fermiers, vétérinaires,...).

Tout d'abord, nous allons nous intéresser à une étude qui a été réalisée en France en 2004 [31], qui avait pour but de déterminer si la prévalence de l'antibiorésistance chez les bactéries commensales était plus élevée chez les éleveurs de porcs que chez le reste de la population ne travaillant pas dans l'agriculture, et plus précisément dans l'élevage. Elle a cherché à mettre en évidence une corrélation significative entre l'élevage de porcs et l'isolement de bactéries commensales résistantes.

L'étude a consisté en la comparaison de 113 éleveurs de porcs sains provenant des principaux départements producteurs de viande porcine de France, avec 113 personnes ne travaillant pas dans l'élevage ou l'agriculture. Chaque éleveurs de porcs été appariés avec un sujet non-exposé selon la tranche d'âge, le sexe et le canton du lieu de travail ; et pour chacun, des prélèvements pharyngés, nasaux et fécaux ont été analysés afin de dépister d'éventuels microorganismes résistants.

Il s'agit d'une étude transversale appariée « exposé-non exposé », ayant pour but d'évaluer la corrélation entre le contact avec des animaux dans l'élevage de porcs et l'isolement de bactéries antibiorésistantes dans les flores nasale, pharyngée et intestinale.

Les résultats ont montré que la prévalence de l'antibiorésistance chez les bactéries des flores nasale, pharyngée et fécale, était plus élevée chez les éleveurs de porcs que chez les sujets non-exposés.

Tableau 15 : Isolement nasopharyngé de *S. aureus* avec une sensibilité aux agents antibactériens variée chez les éleveurs de porcs et les non-fermiers [31] :

Table 2. Nasopharyngeal isolation of *Staphylococcus aureus* with various susceptibility to antimicrobial agents in pig farmers and nonfarmers^a

Type of <i>S. aureus</i>	Prevalence no. (%)		Prevalence ratio	95% CI	p value
	Pig farmers	Nonfarmers			
Any	50/112 (44.6)	27/122 (24.1)	1.85	1.26 to 2.71	<0.01
Resistant to					
Methicillin	5 ^b /50 (10.0)	0/27		NA ^c	0.59
Macrolides	36/50 (72.0)	2/27 (7.4)	9.72	2.53 to 37.30	<0.01
Gentamicin	10/50 (20.0)	0/27	NA	NA	0.11
Pefloxacin	8/50 (16.0)	1/27 (3.7)	4.32	0.57 to 32.75	0.22

^aMatched nasal samples were available for 112 pig farmer–nonfarmer pairs only.

^bIn addition to being resistant to methicillin, two strains were resistant to at least one macrolide antibiotic (two were resistant [R] to erythromycin, lincomycin, and pristinamycin; 1 susceptible [S] to erythromycin only; and one susceptible to pristinamycin only). 4 strains were R to aminoglycosides (2 were RRS and 2 RRR to kanamycin, tobramycin, and gentamicin, respectively). Four strains were resistant to pefloxacin.

^cNA, not applicable.

Tableau 16 : Isolement pharyngé de microorganismes sélectionnés chez les éleveurs de porcs et es non-fermiers [31] :

Microorganisms	Prevalence, no. (%)				Prevalence ratio	95% CI	p value
	Pig farmers		Nonfarmers				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0/112	(0)	3/112	(2.7)	NA	NA	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	6/112	(5.4)	5/112	(4.5)	1.20	0.38 to 3.82	1.00
Enterobacteria	1/112	(0.9)	2/112	(1.8)	0.50	0.05 to 5.44	1.00
Yeasts ^c	1/112	(0.9)	0/112		NA	NA	0.25
β-hemolytic streptococci ^d	11 ^e /112	(9.8)	9 ^f /112	(8.0)	1.22	0.53 to 2.83	0.82
NGS ^g							
Any	108/112	(96.4)	100/112	(89.3)	1.08	1.00 to 1.16	0.06
Resistant to							
Ampicillin	48/108	(44.4)	22/100	(22.0)	2.02	1.32 to 3.09	<0.01
Macrolides	108/108	(100.0)	100/100	(100.0)	NA	NA	1.00

^aMatched pharyngeal samples were available for 112 pig farmer–nonfarmer pairs.

^bCI, confidence interval; NA, not applicable.

^c*Candida albicans*.

^dSeveral species were present in some study participants.

^eGroup A streptococcus: 1, group C: 5, *S. anginosus*: 3, *S. intermedius*: 1, *S. constellatus*: 4.

^fGroup A streptococcus: 1, group C: 5, *S. anginosus*: 3, *S. intermedius*: 1, *S. constellatus*: 3.

^gNongroupable streptococci.

Tableau 17 : Isolement fécal de microorganismes sélectionnés chez les éleveurs de porcs et les non-fermiers [31] :

Microorganisms	Prevalence no. (%)				Prevalence ratio	95 % CI	p value
	Pig farmers		Nonfarmers				
Enterococci							
Any	71/109	(65.1)	80/109	(73.4)	0.89	0.75 to 1.05	0.21
Resistant to							
Erythromycin	38/71	(53.5)	46/80	(57.5)	0.93	0.70 to .24	0.62
Vancomycin	6 ^a /71	(8.5)	10 ^a /80	(12.5)	0.68	0.26 to 1.77	0.42
Enterobacteria^d							
Any	103/109	(94.5)	100/109	(91.7)	1.03	0.96 to 1.10	0.58
Resistant to							
Ampicillin	68/103	(66.0)	55/100	(55.0)	1.20	0.96 to 1.50	0.11
Ceftazidime	0		0		NA ^e	NA	NA
Streptomycin	69/103	(67.0)	48/100	(48.0)	1.40	1.09 to 1.78	<0.01
Kanamycin	29/103	(28.2)	23/100	(23.0)	1.22	0.76 to 1.96	0.40
Gentamicin	10/103	(9.7)	3/100	(3.0)	3.24	0.92 to 11.42	0.05
Chloramphenicol	30/103	(29.1)	14/100	(14.0)	2.08	1.17 to 3.68	<0.01
Tetracycline	73/103	(70.9)	43/100	(43.0)	1.65	1.27 to 2.13	<0.01
Nalidixic acid	22/103	(21.4)	3/100	(3.0)	7.12	2.20 to 23.0	<0.01
Escherichia coli^f							
Any	100/109	(91.7)	98/109	(89.9)	1.02	0.94 to 1.10	0.64
Resistant to							
Ampicillin	36/100	(36.0)	34/98	(34.7)	1.04	0.71 to 1.51	0.85
Ceftazidime	0		0		NA	NA	NA
Streptomycin	50/100	(50.0)	35/98	(35.7)	1.40	1.01 to 1.95	0.04
Kanamycin	10/100	(10.0)	12/98	(12.2)	0.82	0.37 to 1.80	0.62
Gentamicin	2/100	(2.0)	0		NA	NA	0.99
Chloramphenicol	11/100	(11.0)	9/98	(9.2)	1.20	0.52 to 2.76	0.67
Tetracycline	52/100	(52.0)	23/98	(23.5)	2.22	1.48 to 3.32	<0.01
Cotrimoxazole	37/100	(37.0)	12/98	(12.2)	3.02	1.68 to 5.44	<0.01
Nalidixic acid	11/100	(11.0)	0		NA	NA	<0.01
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/109	(3.7)	2/109	(1.8)	2.0	0.37 to 10.69	0.68
Yeasts	19 ^a /109	(17.4)	18 ^b /109	(17.4)	1.06	0.59 to 1.90	1.00

^aMatched fecal samples were available for 109 pig farmers and nonfarmer pairs only.

^b*Enterococcus faecium*: 0, *E. gallinarum*: 6.

^c*E. faecium*: 2, *E. gallinarum*: 5, *E. casseliflavus*: 3.

^dUsing direct plating plating on Drigalski agar without or with antimicrobial agents (first technique, see Methods).

^eNA, not applicable.

^fFrom the predominant fecal flora (second technique, see Methods).

^g*Candida albicans*: 1, *Geotrichum* sp.: 15, *C. glabrata*: 2, *Rhodolulora* sp.: 1.

^h*C. albicans*: 2, *Geotrichum* sp.: 14, *Saccharomyces cerevisiae*: 2.

Les résultats de cette étude ont mis en avant que les bactéries de l'espèce *Escherichia coli* et les entérocoques sont significativement plus résistants chez les personnes travaillant dans des fermes ou abattoirs que chez les résidents urbains (mais un rôle potentiel des traitements antimicrobiens chez ces travailleurs n'a pas pu être exclu).

Au niveau nasal, la prévalence du portage de *S. aureus* chez les sujets non exposés est comparable à celle retrouvée en population générale, alors qu'elle est deux fois plus élevée chez un sujet travaillant dans une porcherie, ce qui suggère que le taux d'isolement plus élevé chez les éleveurs de porcs était dû à leur environnement de travail.

Cette hypothèse est renforcée par la mise en évidence d'une augmentation de la prévalence de *S. aureus* résistants aux macrolides (quatrième classe d'agents antimicrobiens encore la plus utilisée dans le domaine de la production alimentaire) chez les éleveurs par rapport aux sujets non exposés, et la mise en évidence d'un risque accru et proportionnel à la taille des élevages.

Bien que non significatif, il est à noter que cinq éleveurs de porcs étaient porteurs de SARM.

Dans les selles, l'antibiorésistance des entérobactéries était aussi plus grande chez les éleveurs de porcs.

Plusieurs explications peuvent être avancées pour justifier pourquoi l'isolement de bactéries résistantes est plus élevé chez les éleveurs de porcs que chez les sujets non-exposés. La principale explication est que les éleveurs peuvent entrer en contact avec plus de bactéries antibiorésistantes provenant des porcs que les sujets non-exposés, et ces bactéries sont ensuite transmises aux éleveurs.

Cette explication est mise en avant car il a été observé durant cette étude que les éleveurs utilisaient très peu de précautions durant le contact avec les selles des animaux.

Grâce à l'observation qui a été faite durant l'étude, on peut affirmer que l'élevage professionnel de porcs est associé de manière significative à l'isolement d'espèces commensales antibiorésistantes. Cette étude de 2004 a été complétée l'année suivante [32], en reprenant les mêmes échantillons d'origine porcine et humaine, cette fois-ci en se concentrant plus particulièrement sur *S. aureus*, et en réalisant une comparaison clonale des staphylocoques dorés isolés chez les éleveurs de porcs, les sujets non-exposés et les porcs.

En effet, il est désormais connu que l'élevage de porcs est un facteur de risque d'une colonisation nasale accrue par le *S. aureus*.

Il a été mis en évidence que les éleveurs de porcs présentaient une sur-colonisation due à quelques souches de bactéries non retrouvées chez les personnes ne travaillant pas au contact des porcs, mais qui étaient responsables d'infections porcines. Cette observation suggère un taux important d'échange de ces souches entre les porcs et les éleveurs.

De plus, 57% des isolats provenant des éleveurs présentaient trois types clonaux (ST9, ST398 et ST433), retrouvées également chez les isolats d'origine porcine, mais absents de ceux des témoins. Cette observation sous-entend de manière forte que le haut risque de colonisation nasale par *S. aureus* chez les éleveurs de porcs, qui a été rapporté par l'étude précédente, serait dû aux souches échangées avec les porcs.

Cette hypothèse n'a cependant pas été formellement démontrée, étant donné que les souches isolées des porcs et des éleveurs de la même ferme n'ont pas été prélevées au même temps t.

Cependant, l'outil MLST (Multi Locus Sequence Typing, www.mlst.net) ainsi que les similitudes entre les souches provenant des éleveurs et celles provenant des porcs eux-mêmes (ST9, ST398 et ST433), couplé à l'absence de ces clones parmi les souches provenant des sujets non-exposés, appuient fortement en faveur de l'hypothèse d'un échange de souches spécifiques entre les porcs et les éleveurs de porcs.

Les résultats de cette étude évoquent qu'une telle transmission est probablement fréquente, d'autant plus que durant l'étude précédente il a été noté qu'aucune protection, ou très peu, n'était prise par les éleveurs de porcs (masque, gants...).

Enfin, il est reconnu que le portage nasal de staphylocoque doré est source de bactériémie, possiblement responsable d'infections graves sur prothèse (hanches, genou). L'élevage de porc peut donc être un risque staphylococcique pour les fermiers, dans les conditions de pratiques actuelles.

Afin d'approfondir ce sujet, trois autres études se sont également concentrées sur le portage de SARM chez les porcs et leurs éleveurs. Elles se sont déroulées respectivement au Canada, en Suisse et aux Etats-Unis, ce qui permet de faire un petit tour d'horizon sur cette problématique.

L'étude canadienne [33] a été mise en place dans l'Ontario, et a dégagé plusieurs informations pertinentes notamment sur la prévalence de la colonisation des SARM dans les fermes, chez les porcs et chez les éleveurs de porcs (respectivement 45%, 24,9% et 20%). Les individus colonisés étaient présents dans 56% des fermes possédant des porcs porteurs de SARM.

Il existe donc une corrélation entre la présence de SARM chez les porcs et chez les hommes travaillant à l'élevage, donc entre la présence de porcs colonisés et d'humains colonisés dans l'élevage.

Dans tous les élevages où l'on retrouvait des hommes colonisés, un porc ou plus a été identifié comme porteur de la même souche que celle de l'homme colonisé, confirmant ainsi cette corrélation.

En conclusion, dans cette étude canadienne il a été observé une prévalence assez élevée de la colonisation du personnel de l'élevage, nettement plus importante que celle rapportée pour la population générale nord-américaine. De ce fait, il est possible que le personnel travaillant au

contact des porcs ait un risque plus élevé de colonisation par des SARM que la population générale canadienne (comme il a été rapporté aux Pays-Bas dans des études précédentes).

Cette étude procure davantage de support à l'hypothèse que les SARM peuvent être transmis entre hommes et porcs, d'autant plus qu'elle souligne également l'émergence des souches du clone ST398 qui a été relevée dans l'étude française précédemment citée (où ces souches ont été retrouvées chez les porcs et les hommes en contact, mais absentes des témoins).

L'étude mise en place en Suisse [34] s'est intéressée à l'acquisition, à partir des porcs, de souches de *S. aureus* résistant aux antibiotiques par des éleveurs de porcs.

Les résultats ont mis en avant un taux de portage assez important avec un total de 36% d'animaux vivants porteurs de staphylocoque doré, et 58.7% des éleveurs et vétérinaires étaient porteurs de cette bactérie. L'isolement de SARM a également été observé chez 11 porcs (provenant de 3 élevages) et chez 5 éleveurs.

La composition du génotype des staphylocoques dorés provenant des porcs et de ceux provenant des éleveurs était notamment similaire. Une prédominance des groupes 9, 398 et 49 a été observée; avec plus de la moitié des isolats des éleveurs appartenant à ces 3 groupes.

Figure 7 : Compositions du génotype des isolats de *S. aureus* provenant du portage nasal [32]:

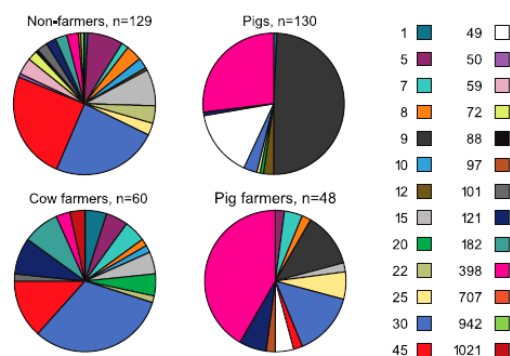


FIG 1 Genotype compositions of *S. aureus* isolates from nasal carriage. The colors represent clusters defined by AFLP analysis.

En plus de la composition génotypique, le profil de résistance aux antibiotiques était également similaire entre les isolats des porcs et ceux des éleveurs.

Tableau 18 : Pourcentages d'isolats de *S. aureus* antibiorésistants chez les porcs, les éleveurs de porcs, les vétérinaires et les non-fermiers [32] :

Study population	Genotype	n	% Resistance ^a																	
			TET*†	ERY†	CLR*†	SPI†	LIN	CLI*†	OXA*	FOX*	PEN†	AUG	CRO	GEN	STR	KAN	FSA	BAC	CIP†	LVX
Pigs	All	83	39	23	23	23	40	23	13	13	60	6	0	5	33	2	6	6	0	0
	9	32	3	0	0	0	22	0	0	0	28	0	0	6	25	0	6	0	0	0
	49	11	9	0	0	0	36	0	0	0	64	0	0	0	36	0	9	0	0	0
	398 MSSA	19	100	47	47	47	47	47	0	0	89	5	0	5	53	5	0	5	0	0
	398 MRSA	11	100	91	91	91	91	91	100	100	100	36	0	0	27	0	0	27	0	0
	Others	10	0	0	0	0	30	0	0	0	60	0	0	10	20	10	20	10	0	0
Pig farmers and veterinarians	All	48	52	27	21	17	23	23	10	10	73	0	2	0	25	2	4	4	8	8
	9	6	17	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	17	0	0	0	0	0
	49	2	50	50	50	50	100	50	0	0	50	0	0	0	50	0	50	0	0	0
	398 MSSA	15	93	33	33	33	33	33	0	0	80	0	0	0	47	0	0	0	27	4
	398 MRSA	5	100	80	33	33	67	80	100	100	100	0	33	0	67	33	0	20	0	0
	Other	20	15	15	15	5	10	5	0	0	75	0	0	0	5	0	5	5	0	0
Nonfarmers	All	128	0	ND	3.1	ND	ND	0.8	1.6	1.6	70	ND	0.8	0	ND	ND	0.8	0	3.1	3.1
	398 MSSA	3	0	ND	33	ND	ND	0	0	0	67	ND	0	0	ND	ND	0	0	0	0

^a Abbreviations: TET, tetracycline; ERY, erythromycin; CLR, clarithromycin; SPI, spiramycin; LIN, lincomycin; CLI, clindamycin; OXA, oxacillin; FOX, cefoxitin; PEN, penicillin; AUG, augmentin; CRO, ceftriaxone; GEN, gentamicin; STR, streptomycin; KAN, kanamycin; FSA, fusidic acid; BAC, bactrim; CIP, ciprofloxacin; LVX, levofloxacin. *, Statistically significant ($P \leq 0.05$) differences in the proportion of resistant strains from "pig farmers and veterinarians" versus "nonfarmers" within each column; †, statistically significant ($P \leq 0.05$) differences in the proportion of resistant strains of genotypes 9 and 49 (pooled) versus strains of genotype 398 MSSA from pigs, farmers, and veterinarians within each column. ND, not done.

De ce fait, un lien clair entre la résistance et le génotype a été mis en évidence.

Les porcs apparaissent comme étant des hôtes naturels de la lignée clonale 398, mais ces souches peuvent aussi être transmises à l'homme par contact direct. Et de manière plus inquiétante, il semblerait que la souche 398 ait récemment acquis une résistance à la méticilline, probablement à cause de l'utilisation excessive des antibiotiques dans l'élevage (ici, en Suisse).

En conclusion, cette étude qui se déroule dans l'Ouest de la Suisse montre que les éleveurs présentent des souches de staphylocoque doré plus résistantes que les personnes n'ayant aucun contact avec des porcs.

Donc, comme mis en évidence dans les études citées ci-dessus, le contact étroit avec des porcs est considéré comme un facteur de risque pour le portage de SARM.

La résistance élevée aux antibiotiques des souches portées par les éleveurs était clairement reliée au fait que les compositions génotypiques entre les souches des porcs et celles des éleveurs étaient similaires, supposant que le staphylocoque doré était facilement transmis des porcs aux humains qui restaient en contact avec eux.

Le groupe 398 n'était pas seulement le groupe prédominant, il montrait également les niveaux les plus élevés de résistance aux antibiotiques.

Enfin, l'étude qui se déroule aux Etats-Unis [35], et plus précisément dans l'Iowa et l'Illinois, s'intéresse aux clones de SARM ST398 chez les porcs et leurs éleveurs.

La prévalence globale de SARM chez les porcs était de 70% dans le système de production regroupant le plus de porcs ensemble, et de 49% de porteurs humains qui étaient tous employés dans ce même système.

L'étude rapporte la présence de ST398 aux Etats-Unis, à la fois chez les animaux et les hommes, suggérant une transmission entre les deux.

Le clone ST398 a été le seul SARM identifié parmi les porcs et les employés à leur contact.

En conclusion, cette étude rapporte le premier isolement de SARM chez des porcs et des hommes travaillant à leur contact aux Etats-Unis, et confirme l'émergence mondiale de la souche ST398.

b. Les éleveurs de vaches laitières et de veaux :

D'autres études ont été effectuées en ayant comme terrain d'étude l'élevage, et en-dehors de l'élevage de porcs cité précédemment, les scientifiques se sont également intéressés à l'élevage de veaux et celui de vaches laitières.

1. Eleveurs de veaux :

Une étude se déroulant aux Pays-Bas s'est concentrée sur le SARM ST398 dans l'élevage de veaux, et plus particulièrement au portage humain de SARM en relation avec l'usage vétérinaire d'antibiotiques et l'hygiène dans la ferme [36].

Une prévalence élevée de ST398 a été trouvée parmi les animaux de fermes, particulièrement chez les porcs et les veaux, ainsi que chez les personnes en contact avec ces animaux dans le cadre de leur profession.

L'étude a montré que le risque d'être porteur de SARM augmentait avec le nombre d'heures travaillées par semaine dans les étables. Donc une augmentation importante de la prévalence qui suit une augmentation du temps passé avec les animaux.

Les personnes qui passaient le plus de temps à l'alimentation des veaux, aux soins vétérinaires et à la gestion de l'étable, étaient plus souvent porteuses de SARM. Enfin, le nombre d'éleveurs porteurs de SARM était corrélé au nombre de veaux porteurs de SARM dont ils s'occupaient.

Figure 8 : Prévalence du SARM chez l'homme en fonction du nombre d'heures travaillées dans les étables (A) et en fonction du pourcentage de veaux positifs pour le SARM présents sur la ferme (B) [36] :

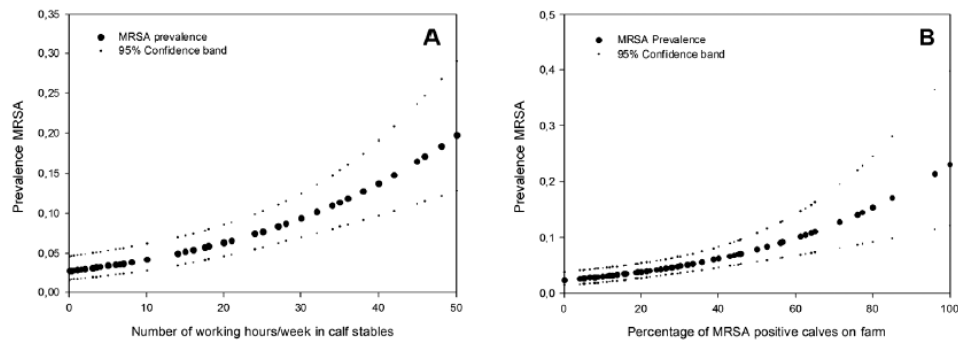


Figure 1. Human MRSA prevalence, working hours in calf stables per week and MRSA positive calves on the farm. Figure 1 A shows the relationship between MRSA carrier prevalence in humans and the number of working hours / week in the calf stable, adjusted for gender, age, smoking habits and percentage of positive calves on the farm. Figure 1 B shows the relationship between MRSA carrier prevalence in humans and the percentage of positive calves on the farm, adjusted for gender, age, smoking habits and number of hours working/week in calf stables. In both figures smoothed plots are given with 95% confidence bands.
doi:10.1371/journal.pone.0010990.g001

Du côté des veaux, le portage de SARM était plus souvent retrouvé chez les veaux traités par des antibiotiques, ainsi que chez les veaux plus âgés. Les veaux retrouvés dans des fermes de taille importante étaient, de manière significative, plus fréquemment colonisés en comparaison des veaux de fermes plus petites.

Figure 9 : Portage du SARM chez les veaux en fonction de l'âge et du traitement antibiotique [36] :

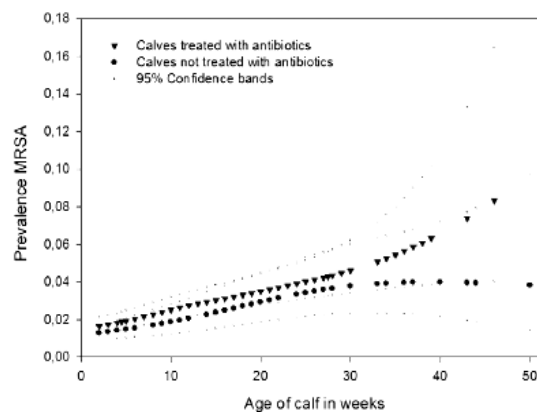


Figure 2. MRSA carriage in veal calves, age and antibiotic treatment. The relationship between MRSA carriage in veal calves and age for calves treated and not treated with antibiotics as group treatment (adjusted for age, number of calves per farm, farm hygiene, calf category (white versus rose veal), number of stables on farm, number of calves per pen, presence of other animals on the farm and rodent control). Smoothed plots are presented with 95% confidence bands.
doi:10.1371/journal.pone.0010990.g002

De plus, le génotype des SARM était similaire entre ceux isolés chez les veaux et ceux isolés chez les hommes.

En conclusion, cette étude montre que les personnes en contact étroit avec des veaux présentent un risque beaucoup plus élevé de portage de SARM (comme d'autres études l'ont démontré auparavant avec les porcs).

La prévalence globale de SARM était de 15,9% chez les personnes vivant et travaillant dans un élevage de veaux, ce qui est une élévation forte par rapport à la prévalence dans la population générale hollandaise (estimée à moins de 1%).

De plus, le fait que les veaux porteurs de SARM étaient plus souvent traités par des antibiotiques, appuie fortement l'hypothèse d'une relation directe entre l'usage des antibiotiques chez les animaux et le transfert des organismes résistants aux antimicrobiens aux humains.

Cette hypothèse est renforcée par la similarité du génotype et des profils de sensibilité aux antimicrobiens des isolats trouvés à la fois chez les hommes et chez les animaux.

En plus des traitements antibiotiques, l'hygiène et quelques autres caractéristiques de l'élevage comme la taille du troupeau (nombre d'animaux) étaient également associés à la prévalence de ST398.

2. *Eleveurs de vaches laitières :*

En Hongrie, des scientifiques se sont également penchés sur la question de la transmission de SARM entre les vaches et les humains [37].

Les isolaments de SARM se sont effectués à partir d'échantillons de lait pour les vaches, et à partir d'écouvillons des amygdales pour les hommes travaillant dans la même ferme. Au total, 28 souches de SARM ont été isolées (27 bovines et 1 humaine), toutes produisaient la protéine PBP2a et montraient le même profil de sensibilité aux antimicrobiens.

Dans cette étude, le phénotypage et le génotypage ont montré que les isolats de SARM d'origine bovine et celui d'origine humaine étaient indissociables.

Les souches de SARM bovines et celle humaine décrites dans cette étude sont donc apparentées de manière épidémiologique, ce qui indique une transmission soit vache-homme soit homme-vache.

L'usage d'antibiotiques peut avoir contribué à l'émergence des SARM dans cette exploitation laitière, dû à des cas réguliers de mastites nécessitant l'usage d'antibiotiques.

Il en a été de même en République de Corée, où des SARM ont été retrouvés dans des échantillons de lait de vaches laitières. Elles avaient également été fréquemment traitées par des antibiotiques pour des cas de mastites [38].

Les personnes en contact étroit avec le bétail infecté par les SARM ; incluant les vétérinaires, les éleveurs, les personnes trayant les vaches et les personnes travaillant dans les abattoirs, peuvent devenir colonisées à partir de la source bovine.

Toutes ces études démontrent sans équivoque que le métier d'éleveurs (que ce soit de porcs, de vaches ou de veaux) expose à un risque plus élevé de devenir porteur chronique de souches de BMR et plus particulièrement de SARM, que la population générale.

Le dénominateur commun est l'usage d'antibiotiques de façon excessive, et ceux dans tous les pays ayant fait l'objet d'études sur le sujet (Pays-Bas, France, Suisse, Canada, Etats-Unis,...).

Ces études démontrent qu'une utilisation des antibiotiques plus raisonnée doit être mise en œuvre dans les élevages à l'échelle internationale.

C. Première approche concernant la population des voyageurs :

1. Différents types de déplacements :

Des touristes internationaux aux réfugiés de guerre, il y a actuellement plus de personnes qui se déplacent que par le passé, fournissant une opportunité idéale pour une diversité de bactéries antibiorésistantes d'être transportées d'une localisation géographique à une autre.

En effet, un accès aisé aux transports aériens et terrestres rend possible pour les personnes de voyager dans différents pays et continents en quelques jours voire quelques heures, que ce soit en qualité de touristes, d'immigrants, de réfugiés, de demandeurs d'asile ou de travailleurs migrants.

Comme la population mondiale ne cesse de s'accroître et que les disparités économiques et sociales entre les pays riches et les pays pauvres s'intensifient, le monde continuera d'être le témoin d'une augmentation du nombre de migrants en recherche d'un emploi et d'une meilleure qualité de vie.

Il existe également ce que l'on appelle le tourisme médical : un certain nombre de personnes de quelques pays européens, des Etats-Unis, du Canada, du Japon et du Moyen-Orient choisissent de subir différents types d'opérations chirurgicales dans des pays en voie de développement, tels que l'Inde et la Chine, afin d'éviter des temps d'attente trop longs dans leur propre pays et de bénéficier d'un coût relativement plus bas.

2. Les menaces de l'antibiorésistance :

L'antibiorésistance des bactéries peut se propager à partir des voyageurs aux autres membres de la famille et au-delà, à travers la voie de transmission fécale-orale, transmettant de ce fait toutes

les conséquences néfastes de cette antibiorésistance aux membres de leur entourage, mais aussi au sein d'établissements de santé.

Par conséquent, une émergence locale d'antibiorésistance peut rapidement résulter en une propagation mondiale, accentuant ainsi le caractère de menace pour la santé publique à l'échelle mondiale.

Une analyse a exploré le rôle des voyageurs dans la propagation des entérobactéries antibiorésistantes, et en particulier celles qui produisent de « nouvelles » bêta-lactamases.

3. Rôle des voyageurs dans la propagation des entérobactéries productrices de nouveaux bêta-lactamases [39] :

Tableau 19 : Caractéristiques des entérobactéries qui produisent les « nouvelles » bêta-lactamases [39] :

Table 1. Characteristics of Enterobacteriaceae that produce 'newer' β -lactamases

Enzymes	Classification	Examples	Resistance spectrum	Inhibition	Bacteria	Endemic areas
Extended-spectrum β -lactamases	Class A	TEM, SHV CTX-M	penicillins cephalosporins monobactams	clavulanic acid tazobactam sulbactam	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	worldwide
Plasmid-mediated AmpC β -lactamases	Class C	CMY, FOX ACT, MOX ACC, DHA	penicillins cephalosporins monobactams cephamycins	cloxacillin boronic acid	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	worldwide
Metallo- β -lactamases	Class B	IMP, VIM NDM	penicillins cephalosporins cephamycins carbapenems	metal chelators, e.g. EDTA and dipicolinic acid	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	Greece (VIM) Japan (IMP) Taiwan (IMP) Indian subcontinent (NDM) Balkan states (NDM)
KPC carbapenemases	Class A	KPC	penicillins cephalosporins cephamycins monobactams carbapenems	clavulanic acid (weak) tazobactam (weak) boronic acid	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	USA Greece Israel China
OXA β -lactamases	Class D	OXA-48 OXA-181	penicillins temocillin β -lactamase inhibitor combinations carbapenems	NaCl	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	Turkey Morocco

Chez les entérobactéries, la production de bêta-lactamases reste le plus important médiateur de la résistance aux bêta-lactamines.

On observe de plus en plus d'isolats d'entérobactéries produisant de « nouvelles » bêta-lactamases qui sont constituées par :

- les bêta-lactamases plasmidiques,
- les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) type CTX-M,
- et les carbapénémases (classe A avec les enzymes sérine-protéases type KPC ; classe B avec les enzymes métallo-protéases types IMP, VIM et NDM ; classe D avec les enzymes sérines-protéases type oxacillinase OXA-48...).

Cette production de « nouvelles » bêta-lactamases entraîne souvent une résistance à large spectre vis-à-vis de la plupart des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines.

Tableau 20 : Le rôle du voyage à l'étranger dans la propagation des entérobactéries multirésistantes [39] :

Table 2. The role of travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae

Country (year of study)	Type of study	Infections	Travellers/patients	Country visited	Organisms	β -Lactamases	Reference
New Zealand (2004–06)	retrospective case study	community-onset UTIs	13	India (10/13 patients), China, USA	<i>E. coli</i>	CTX-M-15	29
Canada (2004–06)	prospective population-based surveillance	several, including community-onset UTIs	247	India, Middle East, Africa	<i>E. coli</i>	CTX-M-14, -15 and others	30
Switzerland (2005–07)	case-control	various	58	NS	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	ESBLs	32
Sweden (2007–08)	colonization of travellers	travellers' diarrhoea	242	various	<i>E. coli</i>	CTX-M-1 and -9 groups	33
UK (2006–08)	colonization of travellers	travellers' diarrhoea	182	various, including India	<i>E. coli</i>	CTX-M-15	34
Canada (2009)	colonization of travellers	travellers' diarrhoea	113	various, including India	<i>E. coli</i>	CTX-M-14 and -15	35
Sweden (2007–09)	prospective colonization of travellers	asymptomatic	100	various, including India (7/8 patients)	<i>E. coli</i>	CTX-M-14, -15 and others	36
Australia (2008–09)	prospective colonization of travellers	asymptomatic	102	various, including India (11/14 patients)	<i>E. coli</i> , others	CTX-M-1 and -9 groups	37
France (2005)	case report	upper UTI	1	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	43
France (2005)	case report	IAI	1	USA	<i>E. cloacae</i>	KPC-3	44
Israel (2006)	characterization of resistance	various	100	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3	45
Greece (2007)	case report	rectal colonization	1	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	46
Colombia (2008)	case reports	various	84 (32 infected)	Israel	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3	47
Norway and Sweden (2007–08)	case reports	various	7	Greece, Israel	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2 and -3	48
The Netherlands (2009)	case report	pneumonia	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	50
Switzerland (2009–10)	case reports	NS	4	Greece, Italy	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2 and -3	51
Canada (2008)	case reports	UTI, IAI	3	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC	52
UK (2009)	case report	UTI	2	Curacao	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	53
Scandinavia (2005–08)	characterization of resistance	various	8	Greece, Turkey	<i>K. pneumoniae</i>	VIM-1	65
USA (2010)	case report	sepsis	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	VIM	66
Ireland (2010)	case report	wound infection	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	VIM-1	64
Luxembourg (2010)	case report	wound infection	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	VIM-27	67
Sweden (2008)	case report	UTI	1	India	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	NDM-1	68
UK (2008–09)	characterization of resistance	various, including UTIs	37	India	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	NDM-1	69
The Netherlands (2009)	case reports	rectal colonization	2	India	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1	78
USA (2010)	case report	UTI	1	India	<i>E. coli</i>	NDM-1	96
Australia (2010)	case report	pneumonia	1	Bangladesh	<i>E. coli</i>	NDM-1	97
France (2010)	case report	UTI	1	India	<i>Qitrobacter freundii</i>	NDM-1	98
Japan (2009)	case report	bacteraemia	1	India	<i>E. coli</i>	NDM-1	99
Germany (2009)	case report	colonization	1	India	<i>E. coli</i>	NDM-1	100
Austria (2009–10)	case reports	wound infection, IAI	2	Pakistan, Kosovo	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1	101
France (2010)	case report	wound infection	1	Iraq	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1	102
Canada (2010)	case report	upper UTI	1	India	<i>E. coli</i>	NDM-1	103
Belgium (2010)	case reports	various	3	Pakistan, Kosovo, Montenegro	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Morganella morganii</i>	NDM-1	104
Singapore (2010)	case report	bacteraemia	1	Bangladesh	<i>E. coli</i>	NDM-1	105
France (2010)	case reports	rectal colonization	2	Morocco	<i>E. cloacae</i>	OXA-48	84
France (2010)	case report	rectal colonization	1	Morocco	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	85
France (2010)	case report	endometritis	1	Turkey	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	86
Slovenia (2011)	case report	rectal colonization	1	Libya	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	87
Israel (2007–11)	case reports	various	4	Jordan, Georgia	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	OXA-48	88

IAI, intra-abdominal infection; NS, not stated.

a. Bêta-lactamase à spectre élargi type CTX-M :

La première preuve suffisante pour avancer le fait que les voyageurs sont également impliqués dans la propagation d'*E. coli* producteurs de CTX-M entre différents pays, est issue d'études conduites durant le milieu des années 2000 à Calgary au Canada et à Auckland en Nouvelle-Zélande.

Une étude récente de type cas-témoins dans un centre de soins tertiaires en Suisse a montré que les facteurs de risque pour le développement d'infections à EC-BLSE et *K. pneumoniae* incluaient la consommation récente d'antibiotiques durant un voyage dans des pays à haut risque.

Une colonisation par des E-BLSE a été démontrée pour des patients présentant une diarrhée du voyageur dans des études en Suède, au Royaume-Uni et au Canada.

La colonisation de voyageurs asymptomatiques de retour de voyage par EC-BLSE a été abordée dans des études prospectives en Suède et en Australie.

b. Entérobactéries productrices de carbapénémases de classe A (KPC) :

Elle est considérée comme endémique dans certains pays (Nord-Est des Etats-Unis, Israël, Chine...), où elle représente une cause importante d'infections.

Le premier cas de propagation internationale d'entérobactéries productrices de KPC a eu lieu en France, il s'agissait d'un homme de 80 ans, précédemment hospitalisé à New-York, admis dans un hôpital parisien en février 2005 et présentant une bactérie *K. pneumoniae* productrice de KPC-2 au niveau sanguin et urinaire, et résistante à tous les antibiotiques sauf à la fosfomycine et la colistine. Plusieurs cas similaires ont suivi celui-ci.

Par la suite, un certain nombre de rapports de cas ont décrit l'importation d'entérobactéries productrices de KPC par des voyageurs qui avaient récemment visité des zones endémiques.

c. Entérobactéries productrices de carbapénémases de classe B (IMP, VIM, NDM) :

1. VIM :

Cette enzyme est surtout détectée chez *Pseudomonas aeruginosa*, mais elle reste relativement rare parmi les membres des entérobactéries, sauf pour *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* présents en Europe Méditerranéenne, Taïwan et Japon.

Les entérobactéries productrices de VIM sont endémiques dans certains hôpitaux de Grèce et y sont responsables d'infections nosocomiales. Des épidémies causées par ces bactéries ont également été rapportées en Italie et en Espagne.

Le rôle du voyage concernant la propagation de ces bactéries n'est pas clairement établi, cependant la majorité des cas sporadiques en Europe et en Irlande dus à *K. pneumoniae* producteur de VIM ont été tracés jusqu'à des patients récemment admis dans des hôpitaux lors de leur voyage en Grèce ou en Turquie.

2. NDM :

Cette enzyme a été décrite pour la première fois chez des bactéries (*K. pneumoniae* et *E. coli*) recueillies chez un patient suédois qui avait été précédemment hospitalisé à New Delhi en Inde.

Au Royaume-Uni, on a également isolé des bactéries productrices de NDM chez des patients infectés qui avaient récemment voyagé en Inde dans le cadre du tourisme médical.

Des rapports récents du sous-continent Indien (incluant l'Inde, le Pakistan, le Bangladesh) ont montré que les enzymes NDM bêta-lactamases étaient répandues parmi les entérobactéries de ces pays, et également parmi les bactéries de l'environnement.

Ces enzymes NDM sont présentes en particulier chez *K. pneumoniae* et *E. coli*, mais aussi chez différents membres des entérobactéries.

La majorité des bactéries productrices de NDM-1 sont résistantes à un large éventail d'antibiotiques et comportent aussi une diversité d'autres mécanismes de résistance, ce qui limite grandement les options thérapeutiques.

La majorité des patients d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Australie infectés par des bactéries productrices de NDM ont été précédemment hospitalisés dans le sous-continent Indien (touristes hospitalisés pour des urgences médicales et tourisme médical).

Des bactéries productrices de NDM ont également été isolées dans les selles de voyageurs retournant du sous-continent Indien lors de recherches microbiologiques pour des symptômes de diarrhée sans lien.

d. Entérobactéries productrices de carbapénémases de classe D ou oxacillinase (OXA-48, OXA-181) :

Cette enzyme a été isolée et identifiée pour la première fois en Turquie en 2001 chez *K. pneumoniae*. Depuis ces bactéries causent un nombre important d'épidémies nosocomiales dans ce pays.

Le premier cas en-dehors de la Turquie est apparu en 2007 en Belgique. Depuis, des cas sporadiques d'infections dues à des entérobactéries productrices de OXA-48 ont été détectées dans plusieurs pays en Europe et en Afrique du Nord.

Plusieurs rapports récents indiquent que ces bactéries sont endémiques en Turquie et dans les pays du nord de l'Afrique (Maroc, Tunisie).

En France, il y a eut des rapports de cas de patients qui avaient été admis dans des hôpitaux au Maroc et en Turquie.

e. En conclusion :

L'importance du voyage dans la propagation globale des bactéries antibiorésistantes devient apparente quand les personnes se déplacent de pays avec des niveaux élevés d'antibiorésistance vers des pays avec des niveaux plus bas, incluant les zones où les bactéries ayant de nouveaux mécanismes de résistance sont absentes ou rares.

Dans les régions avec des niveaux bas d'antibiorésistance, il sera raisonnablement facile pour les laboratoires de microbiologie de reconnaître l'importation de nouvelles BMR par les voyageurs.

Le voyage à l'étranger est un facteur de risque, pour la colonisation rectale et pour les infections dues aux entérobactéries qui produisent de « nouvelles » bêta-lactamases, accentué pour *E. coli* producteur de CTX-M.

Le sous-continent Indien est associé au risque le plus élevé de colonisation par *E. coli* producteur de CTX-M : la combinaison des changements transitoires dans la flore gastrointestinale des voyageurs dus à la consommation d'antibiotiques pour la diarrhée du voyageur, couplé à la présence d'un système de traitement des déchets inapproprié, des niveaux médiocres des services de santé et des taux de portage importants de BMR au sein de la population indienne, fournit l'opportunité idéale pour la colonisation intestinale par *E. coli* producteur de CTX-M des voyageurs visitant cette zone.

La colonisation initiale des voyageurs par *E. coli* producteur de CTX-M et la distribution mondiale qui a suivie a eu lieu très probablement durant la fin des années 1990 et le début des années 2000.

L'association des voyages à l'étranger avec le risque de colonisation ou d'infections causées par des entérobactéries productrices de KPC, VIM, NDM et OXA-48 est principalement retrouvée dans des rapports de cas.

Cependant, il y a très peu de doutes quant au fait que les infections causées par ces entérobactéries (et surtout celles produisant NDM) dans les pays non-endémiques ont été associées avec la visite ou l'hospitalisation dans les zones endémiques, tels que les Etats-Unis, la

Grèce et l'Israël pour KPC, la Grèce pour VIM, la Turquie et le Maroc pour OXA-48, et le sous-continent Indien pour NDM.

4. Etudes sur les facteurs de risque impliqués dans l'acquisition et la transmission de bactéries multirésistantes durant le voyage :

Plusieurs études ont cherché à définir quels étaient exactement les facteurs de risque de colonisation et de transmission des BMR durant le voyage. En effet, si le voyage en lui-même est un risque, il est intéressant de s'interroger sur les paramètres impliqués.

a. Etude d'une équipe suédoise en 2013 [40] :

Une étude suédoise de 2013 s'y est intéressée et à étudier l'acquisition d'E-BLSE durant le voyage, en se concentrant sur les facteurs de risque, la susceptibilité aux antibiotiques et les gènes codant pour une BLSE, afin d'évaluer le facteur de risque ayant l'impact le plus important sur l'acquisition de telles bactéries durant le voyage.

1. Description :

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, observationnelle, multicentrique, incluant des individus de plus de 18 ans s'étant rendus dans une clinique de vaccination (au département des maladies infectieuses) durant la planification d'un voyage de 3 mois maximum hors des pays de Scandinavie.

Les participants ont dû fournir des échantillons fécaux et remplir des questionnaires avant et après leur voyage.

Un participant était défini comme porteur associé au voyage lorsqu'une E-BLSE était détectée dans l'échantillon fécal post-voyage, mais pas dans l'échantillon pré-voyage.

Un participant était défini comme non-porteur lorsqu'aucune E-BLSE n'était détectée dans chacun des échantillons (pré- et post-voyage).

Sur un total de 226 participants, on a détecté une entérobactérie productrice de BLSE dans l'échantillon post-voyage de 68 individus ayant présentés des échantillons pré-voyage négatifs. Par conséquent, ces 68 individus ont été considérés comme des porteurs associés au voyage.

2. Facteurs de risque :

Tableau 21 : Facteurs de risque de portage associé au voyage [40] :

Variable	OR (95% CI)	P value
Age, years		
18-34	1	
35-49	5.23 (1.36-20.11)	0.016
50-64	3.93 (1.09-14.26)	0.037
≥65	7.38 (1.71-31.74)	0.007
Area visited		
Africa, north of equator	4.94 (1.80-13.6)	0.002
Asia (except Indian subcontinent)	8.63 (3.42-21.7)	<0.001
Indian subcontinent	24.8 (4.98-122)	<0.001
Symptoms during journey		
fever	0.20 (0.04-0.96)	0.044
diarrhoea	2.46 (1.09-5.51)	0.029
other gastrointestinal symptoms	2.99 (1.04-8.51)	0.041
Other		
travel, previous 5 years	4.44 (0.99-20.0)	0.052
hospital care, Sweden, previous 5 years	0.49 (0.21-1.12)	0.093
backpacker-style journey	3.04 (0.70-13.2)	0.136

Cette étude a mis en avant que le facteur de risque le plus important d'acquisition de ces entérobactéries durant le voyage était la zone géographique visitée, le sous-continent Indien présentant le risque le plus élevé, suivi par l'Asie et l'Afrique au nord de l'équateur.

Les symptômes durant le voyage (à type de diarrhées et d'autres symptômes de gastroentérite) augmentent le risque de devenir un porteur associé au voyage.

L'âge semble aussi affecter le risque d'acquisition des entérobactéries productrices de bêta-lactamases durant le voyage, le risque le plus élevé a été trouvé parmi les voyageurs de plus de 65ans, avec des risques plus bas chez les voyageurs âgés de 35 à 49 ans et de 50 à 64 ans.

Concernant les résultats microbiologiques, 116 isolats ont été recueillis à partir des 68 individus porteurs associés au voyage et ont subi une analyse.

L'espèce la plus souvent rencontrée a été *E. coli* (104 isolats sur 116 soit 90%), *K. pneumoniae* a été retrouvée à partir de 10 isolats.

A partir de ces 116 isolats, ont également été récupérés 110 gènes codant pour une BLSE, avec CTX-M retrouvé dans 85 isolats (soit 74%).

Figure 10 : Fréquence des porteurs associés au voyage en ce qui concerne les zones visitées et la distribution globale des gènes encodant des BLSE parmi les isolats des voyageurs porteurs [40] :

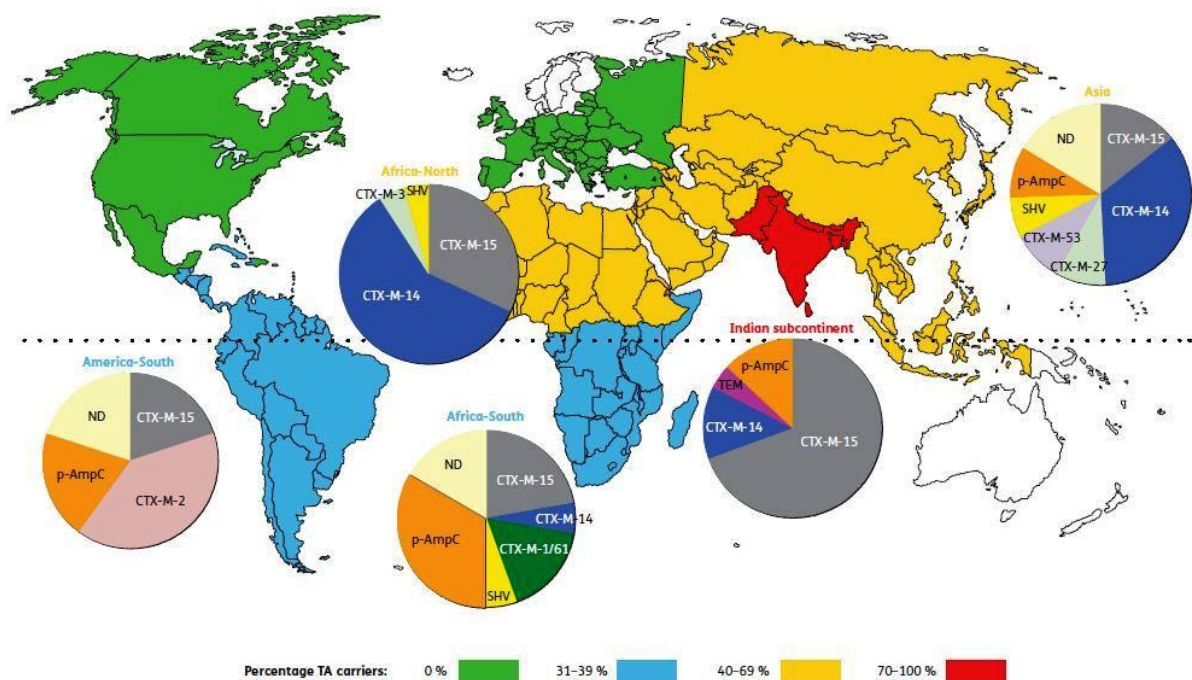


Figure 1. Frequency of TA carriers with respect to geographical area visited and global distribution of ESBL-encoding genes in isolates from TA carriers.

Une multirésistance a été détectée dans 77 isolats (soit 66%) à partir de 48 porteurs associés au voyage. Ces isolats ont montré une résistance à une moyenne de 4 groupes d'antibiotiques (allant de 3 à 8 groupes), et la combinaison la plus fréquente – vue dans 43 isolats – était une sensibilité réduite aux C3G, à l'association triméthoprine/sulfaméthoxazole et aux aminosides.

Lorsque l'on compare la multirésistance retrouvée parmi les 116 isolats avec les zones géographiques visitées par les voyageurs, cela donne :

- Chez les voyageurs ayant visités l'Afrique du Nord : 40 % des isolats ;
- Chez les voyageurs ayant visités l'Afrique du Sud : 66 % des isolats ;
- Chez les voyageurs ayant visités l'Asie : 73 % des isolats ;
- Chez les voyageurs ayant visités l'Inde : 73 % des isolats ;
- Chez les voyageurs ayant visité l'Amérique du Sud : 80 % des isolats*.

**A interpréter avec prudence dû au faible nombre d'individus étant devenus porteurs associés au voyage après un séjour dans cette zone.*

Tableau 22 : Distribution des gènes encodant pour des BLSE détectés dans les isolats des voyageurs porteurs en ce qui concerne la région géographique visitée et les espèces [40] :

Table 3. Distribution of detected ESBL-encoding genes in isolates from TA carriers with respect to visited geographic region and species

Gene	Number of isolates with ESBL-encoding genes per region					Total	Species (n)
	Africa-North	Africa-South	Asia	Indian subcontinent	America-South		
CTX-M-15-like	7	4	8	16	1	36	<i>E. coli</i> (36)
CTX-M-14-like	13	1	19	3	0	36	<i>E. coli</i> (36)
CTX-M-27-like	0	0	5	0	0	5	<i>E. coli</i> (5)
CTX-M-53-like	0	0	5	0	0	5	<i>E. coli</i> (5)
CTX-M-1/61-like	0	3	0	0	0	3	<i>E. coli</i> (3)
CTX-M-2-like	0	0	0	0	2	2	<i>E. coli</i> (2)
CTX-M-3-like	1	0	0	0	0	1	<i>E. coli</i> (1)
TEM	0	0	0	1	0	1	<i>E. coli</i> (1)
SHV	1	1	4	0	0	6	<i>E. coli</i> (2); <i>K. pneumoniae</i> (4)
p-AmpC (CIT, DHA)	0	6	5	3	1	15	<i>E. coli</i> (14)
ND	0	3	9	0	1	13	<i>K. pneumoniae</i> (1)
							<i>E. coli</i> (4)
							<i>K. pneumoniae</i> (6)
							<i>P. vulgaris</i> (1), <i>E. cloacae</i> (1)
Total	22	18	55	23	5	123	

ND, no gene detected.

3. Conclusion :

En conclusion, cette étude confirme que l'acquisition d'E-BLSE parmi la flore fécale durant un voyage à l'international est fréquente, et elle démontre également que, malgré d'autres facteurs de risque qui affectent significativement le risque de colonisation par ces bactéries, la zone géographique visitée est le facteur ayant l'impact le plus important.

Cependant, il est intéressant de noter que la durée du séjour n'affectait pas le risque de devenir colonisé, ce qui suggère que la colonisation pourrait survenir assez tôt durant le voyage.

Comme avec d'autres bactéries colonisant les intestins, l'acquisition d'E-BLSE par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés (transmission oro-fécale) est suspectée comme étant une voie majeure de transmission.

Quand on divise la population en différents groupes d'âge, des différences significatives en rapport avec l'âge apparaissent : les voyageurs les plus jeunes (18-35 ans) avait un risque faible d'acquisition d'E-BLSE, alors que ceux âgés de plus de 65 ans avait le risque le plus élevé.

Concernant la distribution des gènes codant une BLSE ayant été détectés, des gènes CTX-M-15 ont été retrouvés parmi les échantillons des voyageurs de tous les continents où une BLSE a été acquise, soulignant la distribution globale de cette enzyme.

A l'aide des résultats de cette étude on se rend compte qu'une multirésistance est souvent observée parmi les isolats récupérés chez les voyageurs, il faudra donc se montrer prudent dans la

prescription d'antibiotiques aux personnes qui voyagent à l'international et de ce fait il pourrait être intéressant de récupérer leur historique de voyages et de faire une mise en culture avant toute prescription.

b. Etude par une équipe finlandaise en 2014 [41] :

Une autre étude s'est intéressée aux facteurs de risque durant le voyage d'acquérir puis de transmettre des BMR, il s'agit d'une étude finlandaise de 2014.

En effet, l'objectif de cette étude est d'enquêter sur les facteurs de risque de contracter des bactéries intestinales résistantes, en particulier, en observant l'effet de l'usage d'antibiotiques contre la diarrhée du voyageur.

1. Description :

Les volontaires ont été recrutés parmi des voyageurs qui consultaient le même médecin pendant la préparation de leur voyage de plus de 4 nuits hors des pays nordiques.

Il leur a été demandé de fournir des échantillons fécaux pré-voyage et de compléter un questionnaire. Ainsi que de fournir, à leur retour, un échantillon de leur 1^{ère} ou 2^{nde} selle et de compléter un questionnaire post-voyage.

Pour l'analyse des facteurs de risque, les participants ont été divisés en deux groupes :

- BLSE (+) : positivité à la présence d'entérobactéries productrices de BLSE ;
- BLSE (-) : absence d'entérobactéries productrices de BLSE.

Le groupe BLSE (+) incluait les personnes ayant contractées la souche durant le voyage, les volontaires ont été recruté sur une période de 12 mois.

Les résultats de l'étude ont montrés que sur les 430 individus qui remplissaient les critères d'inclusion, 90 (soit 21%) d'entre eux ont acquis des E-BLSE durant leur voyage, par contre personne ne fut porteur d'entérobactéries productrices de carbapénémases.

De ce fait, 21% des voyageurs ont constitué le groupe BLSE(+), et 79% ont constitué le groupe BLSE(-). Dans le groupe BLSE(+), 8% (soit 7 sur 90) ont acquis deux souches d'E-BLSE.

2. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque ont été étudié, notamment :

- la **région géographique** (où le risque de contracter une E-BLSE était plus important en Asie du Sud) ;

- la **diarrhée du voyageur** (288 voyageurs sur 430 l'ont contracté soit 67%, dont 83% des membres du groupe BLSE (+) et 63% des membres du groupe BLSE (-)) ;
- l'**utilisation d'antibiotiques** pour traiter la diarrhée du voyageur (ils ont été pris par 66 voyageurs sur 430 durant leur voyage, soit 15%, et dans 75% de ces cas le médicament était pris pour la diarrhée du voyageur) ;
- l'**âge** (parmi les voyageurs n'ayant pas développé une diarrhée du voyageur on observe une augmentation avec l'âge du portage d'E-BLSE, alors qu'une telle augmentation avec l'âge n'a pas été observé parmi les voyageurs ayant contracté la diarrhée du voyageur) ;
- les **E-BLSE parmi les compagnons de voyage** (cette transmission inter-humaine est apparue comme une voie non significative pour contracter ce genre d'entérobactéries) ;
- les **antipaludiques** et le risque d'acquisition d'E-BLSE (les antipaludiques n'ont pas été confirmés comme étant un facteur de risque dans les analyses univariées) ;
- les **voyageurs avec des facteurs de risque concomitants** (les personnes ayant plusieurs facteurs de risque sont plus prédisposées à contracter une E-BLSE).

Tableau 23 : Facteurs de risque de colonisation par des entérobactéries productrices de BLSE [41] :

Risk Factor	Proportion of Those Contracting ESBL-PE Among Travelers With the Given Risk Factor (%)	AOR (95% Confidence Interval) for Contracting ESBL-PE Among Travelers With the Given Risk Factor in Multivariable Analysis	P values in Multivariable Analysis
Sex			
Female	49/263 (19)	0.7 (4–1.1)	.13
Male	41/167 (25)	1.0	N/A
Age group^b	(see Table 1 and Supplementary Table 3)	2.5 (1.4–4.6)	.00
Age group/No TD	N/A	0.5 (2–.9)	.02
Age group/TD	N/A	1.0	N/A
Geographic region			
South Asia	28/61 (46)	1.0	N/A
Southeast Asia	33/101 (33)	0.6 (3–1.3)	.24
East Asia	2/6 (33)	0.6 (1–5.1)	.67
North Africa and the Middle East	4/12 (33)	1.0 (2–4.2)	.95
Sub-Saharan Africa	23/193 (12)	0.1 (1–.3)	.00
South America, Central America, and the Caribbean	0/40 (0)	N/A	N/A
Europe, Australia, United States, and Canada	0/17 (0)	N/A	N/A
TD			
No TD	15/142 (11)	1.0	N/A
TD	75/288 (26)	31.0 (2.7–358.1)	.01
Use of antibiotics			
None	62/364 (17)	1.0	N/A
Antimicrobial for TD ^c	24/52 (46)	3.0 (1.4–6.7)	.01
Antimicrobial for indications other than TD ^d	4/14 (29)	3.6 (8–16.0)	.10
Meals with locals^e (information missing for 24)			
No	79/333 (24)	1.0	N/A
Yes	7/73 (10)	0.3 (1–0.8)	.01
Contact with local healthcare^f			
No	75/390 (19)	1.0	N/A
Yes	15/40 (38)	2.1 (8–5.6)	.12

Abbreviations: AOR, adjusted odds ratios; ESBL-PE, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; N/A, not applicable; TD, travelers' diarrhea.

^a Backward selection eliminated the following factors: length of journey, use of alcohol, type of accommodation, site of meals.

^b Analyzed as continuous variables.

^c 41/52 (79%) used fluoroquinolones, and 7/52 (13%) used macrolides.

^d 5/14 (36%) used fluoroquinolones, and 2/14 (14%) used macrolides.

^e Multiple imputation.

^f Three patients were hospitalized while abroad, 2 of these ESBL-positive after travel.

Le risque d'acquérir une souche résistante a été démontré comme variant considérablement d'une région géographique à l'autre : en accord avec des rapports précédents, le risque d'acquisition était plus important pour les voyageurs en Asie du Sud, suivi par l'Asie du Sud-est, Asie de l'Est et l'Afrique du Nord avec le Moyen-Orient.

Les autres facteurs qui prédisposent potentiellement à la colonisation peuvent être observés du point de vue de leur habilité à altérer l'équilibre du mini-écosystème qui est notre microbiote intestinal.

Les facteurs pouvant causés par eux-mêmes une altération majeure de la balance intestinale microbienne sont la diarrhée du voyageur et l'usage d'antibiotiques.

En effet, la diarrhée du voyageur a été suggérée comme étant un facteur de risque de contraction d'E-BLSE durant le voyage, et les agents antimicrobiens font partie des plus puissants facteurs affectant la fonction de barrière du microbiote intestinal. Les antibiotiques sont donc un facteur de risque indépendant qui prédispose les voyageurs à l'acquisition de souches d'E-BLSE.

Le troisième facteur de risque était l'âge croissant, mais ce facteur est supplanté par l'effet de la diarrhée du voyageur, car il a été observé que l'âge était un facteur de risque uniquement dans le sous-groupe n'ayant pas manifesté de diarrhée du voyageur. Dans le sous-groupe qui avait contracté la diarrhée du voyageur, l'âge ne semblait avoir aucune influence sur la colonisation par des souches résistantes.

L'incidence de colonisation était plus élevée chez les voyageurs ayant plusieurs facteurs de risque concomitants.

3. Conclusion :

Les données suggèrent que la majorité, si ce n'est l'ensemble des voyageurs allant en Asie du Sud et Asie du Sud-est sont exposés aux E-BLSE. Cependant, une barrière intestinale intacte inhibera la colonisation par des souches résistantes.

De ce fait, les stratégies valides afin de lutter contre la colonisation sont la prévention de la diarrhée du voyageur et la restriction de l'utilisation d'antibiotiques pour cette pathologie.

En effet, bien qu'une diarrhée du voyageur sévère requière un traitement antibiotique, celui-ci n'est pas nécessaire pour des formes modérées à légères du fait de la résolution spontanée dans la plupart des cas.

Si les voyageurs avaient pour instructions d'être plus prudent dans leur utilisation des antibiotiques, le nombre d'individus colonisés pourrait diminuer fortement.

La comparaison de ces deux études démontre que les facteurs de risque communs observés sont la région géographique visitée, la diarrhée du voyageur et l'âge. Mais l'étude finlandaise est plus précise dans l'identification des facteurs de risque d'acquisition d'E-BLSE.

En conclusion, le facteur de risque restant le plus important est la destination du voyageur.

5. Une étude intéressante à suivre :

a. Les objectifs :

Aux Pays-Bas une étude a été mise en place, l'étude COMBAT (Carriage of Multiresistant Bacteria After Travel) [42], afin d'explorer l'influence du voyage à l'international et les facteurs de risque associés au voyage concernant l'acquisition, la persistance et la transmission de l'antibiorésistance dans le microbiote endogène des individus sains.

Des lacunes existent au niveau de nos connaissances sur cette problématique de l'antibiorésistance associée au voyage, elles incluent :

- L'identification des facteurs de risque associés au voyage pour l'acquisition et le portage ultérieur de ces microorganismes résistants ;
- La durée de colonisation avec ces souches antibiorésistantes acquises durant le voyage ;
- La probabilité et les dynamiques de la transmission ultérieure des souches antibiorésistantes au sein du foyer ;
- La proportion de voyageurs colonisés qui développent des infections avec ces bactéries résistantes.

L'étude COMBAT vise donc à :

- 1) Déterminer le taux d'acquisition d'entérobactéries multirésistantes durant un voyage à l'étranger ;
- 2) Vérifier la durée de portage de ces microorganismes ;
- 3) Déterminer le taux de transmission dans le foyer ;
- 4) Identifier les facteurs de risque d'acquisition, de persistance du portage et de la transmission des entérobactéries multirésistantes.

De manière plus spécifique, l'étude COMBAT va permettre de :

- 1) Déterminer le taux d'acquisition des E-BLSE et des entérobactéries productrices de carbapénémases durant le voyage à l'étranger en comparant des échantillons fécaux pré- et post-voyage.

- 2) Vérifier la durée de portage de ces microorganismes en étudiant des spécimens fécaux à intervalles réguliers jusqu'à 1 an après le retour.
- 3) Réaliser un modèle mathématique des taux de décolonisation et de transmission de ces entérobactéries importées au sein des foyers en étudiant de manière prospective des spécimens consécutifs à partir des membres du foyer.
- 4) Identifier les facteurs de risque d'acquisition, de persistance du portage et de la transmission des E-BLSE et les entérobactéries productrices de carbapénémases.
- 5) Examiner si les porteurs d'entérobactéries résistantes ont un risque plus élevé d'infections bactériennes dans l'année suivant leur retour de voyage.

b. Description :

L'étude COMBAT est une étude de cohorte longitudinale multicentrique à grande échelle parmi les voyageurs et les membres de leur foyer qui ne voyagent pas mais qui sont eux-aussi inclus et suivis durant la même période.

Tous les participants (voyageurs et contacts familiaux ne voyageant pas) ont reçu comme instructions d'auto-collecter un échantillon fécal avant le voyage ($t = 0$), ainsi qu'immédiatement ($t = 1$) et un mois ($t = 2$) après le retour.

Dans le cas où l'un ou plusieurs de ces échantillons étaient positifs pour des E-BLSE ou de carbapénémases, le voyageur et ses contacts familiaux étaient sollicités pour fournir des échantillons additionnels : ces échantillons fécaux de suivi étaient collectés à 3, 6 et 12 mois après le retour (respectivement $t = 3$; $t = 4$ et $t = 5$).

Les voyageurs sont donc suivis d'une semaine avant le départ en voyage et jusqu'à 12 mois après leur retour.

Des questionnaires ont également été envoyés à tous les participants à chaque temps ($t = 0$ à $t = 5$), aux voyageurs ainsi qu'aux membres du foyer « non-voyageurs ».

Les critères d'éligibilité étaient : sujets de plus de 18 ans, volontaires et voyageurs.

Les contacts familiaux ont été définis comme un individu vivant dans la même maison que le voyageur et partageant la même cuisine et/ou la même salle de bain et/ou les mêmes toilettes régulièrement.

Le recrutement a eu lieu de Novembre 2012 à Novembre 2013, et a inclut un total de 2001 voyageurs et 215 membres du foyer (« non-voyageurs »).

Les territoires les plus fréquemment visités étaient l'Asie du Sud-est, l'Afrique de l'Est, l'Asie du Sud et l'Amérique du Sud.

Figure 11 : Carte thermique montrant les pays visités par les voyageurs participants [42] :

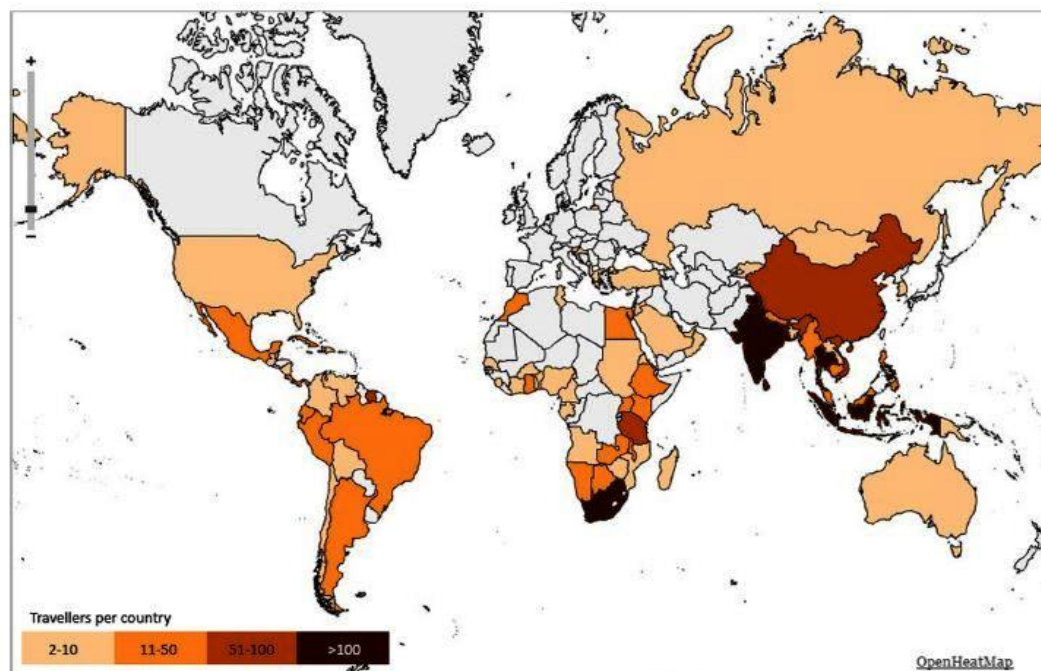


Figure 3 Heatmap showing the countries visited by the participating travellers (n = 2001). i. Grey color indicates 0–1 travellers visited country. ii. Light yellow color indicates 2–10 travellers visited country. iii. Orange color indicates 11–51 travellers visited country. iv. Light brown color indicates 50–100 travellers visited country. v. Dark brown color indicates > 100 travellers visited country.

c. Les résultats attendus :

En conclusion, le design et l'échelle de l'étude COMBAT sont optimaux pour étudier l'influence du voyage à l'étranger et des facteurs de risque associés au voyage sur l'acquisition, la persistance du portage et la transmission des entérobactéries antibiorésistantes.

Ils sont également idéaux afin de déterminer la durée d'une telle colonisation ainsi que la probabilité et les dynamiques d'une transmission ultérieure de l'antibiorésistance au sein du foyer familial.

Pris ensemble, les résultats de cette étude fourniront des connaissances détaillées sur les risques et les dynamiques de l'introduction et de la propagation de l'antibiorésistance à partir de voyageurs sains et le besoin potentiel ainsi que les mesures nécessaires pour surveiller ou gérer ces risques.

IV. Population analysée en fonction de son état de santé :

A. Portage sain de bactéries multirésistantes suite à une antibiothérapie :

Les antibiotiques sont des outils inestimables pour combattre les maladies infectieuses. Cependant, en altérant la composition et les fonctions du microbiote, ils peuvent aussi produire des effets délétères à court terme et à long terme pour l'hôte.

L'antibiothérapie est à de maintes reprises mise en avant dans les diverses analyses des facteurs de risque de colonisation par des BMR.

Il est reconnu que l'utilisation excessive et non justifiée d'antibiotiques conduit au développement de résistances par un phénomène de pression de sélection sur les bactéries, mais certaines études ont cherché à approfondir le sujet et plus particulièrement à analyser ce qu'il advenait exactement comme changements au niveau du microbiote intestinal lors de tels traitements.

Il est connu que l'utilisation d'antibiotiques a joué un rôle crucial dans l'acquisition et la prolifération de la résistance antimicrobienne. La pression exercée par l'usage des antibiotiques a causé l'adaptation des bactéries et l'acquisition de gènes de résistance.

La population bactérienne commensale du tractus digestif chez l'homme est un écosystème complexe, et il est supposé que la population bactérienne commensale pourrait agir comme un réservoir de gènes de résistance antimicrobienne qui peuvent être disséminés par des éléments mobiles à des bactéries pathogènes présentes dans les intestins ainsi qu'entre espèces bactériennes commensales. En effet, le microbiote surexposé aux antibiotiques est devenu un réservoir de gènes de résistance significatif, contribuant à la difficulté croissante du contrôle des infections bactériennes.

1. Changements apportés sur le microbiote intestinal par l'antibiothérapie :

a. Les résultats d'une étude spécifique :

Une étude anglaise [43] qui s'est déroulée sur un an (2010-2011) a eu pour but d'examiner l'effet de l'administration d'antibiotiques sur la flore bactérienne intestinale, et plus particulièrement sur les BGN anaérobies facultatives, connues pour arborer fréquemment des éléments de résistance transférables. Ainsi l'objectif était de déterminer si l'usage d'antibiotiques altère le portage de gènes de résistance aux antibiotiques chez les BGN anaérobies facultatives présents dans la flore intestinale.

Les volontaires sains participants à cette étude ont été séparés en trois groupes en fonction de l'antibiotique qui leur était administré en monothérapie : le groupe « amoxicilline », le groupe « minocycline » et le groupe « placebo » ; chacun comprenaient 10 à 15 adultes sains.

Des échantillons de selles furent recueillis périodiquement durant un an, et à partir de ceux-ci ont été isolées les BGN anaérobies facultatives.

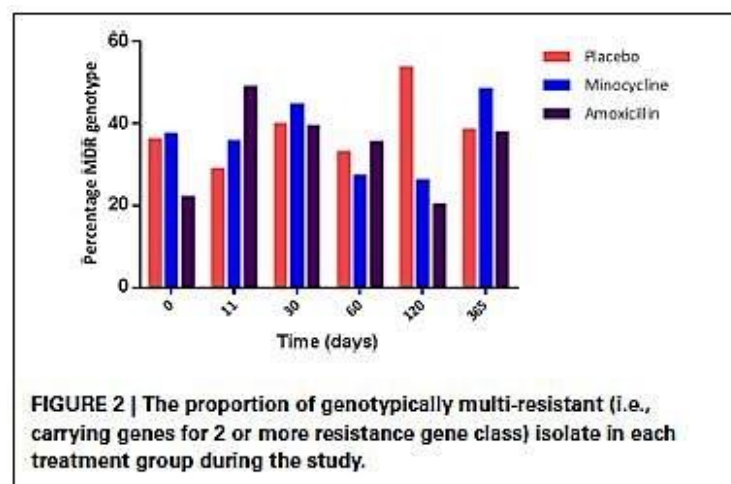
L'amoxicilline et la minocycline ont été choisis car ce sont des antibiotiques fréquemment prescrits et qui font partie de classes différentes, leur mécanisme d'action diffère également : l'amoxicilline est bactéricide alors que la minocycline est bactériostatique.

Le traitement par amoxicilline consistait à une posologie de 250mg trois fois par jour durant 7 jours, et le traitement par minocycline à une posologie de 100mg deux fois par jour durant 5 jours.

Le portage de gènes de résistance a été examiné individuellement chez les bactéries plutôt que sur la population bactérienne intestinale dans son ensemble, ceci afin de déterminer quels sont les types de bactéries présents dans les intestins qui sont les plus susceptibles de porter des gènes de résistance.

Les résultats ont mis en évidence un total de 70% des 1039 isolats de BGN anaérobies facultatives recueillis comme étant *E. coli* (n=729), *Klebsiella spp* (8.8%), *Citrobacter spp* (9.1%) et *Enterobacter spp* (7.9%).

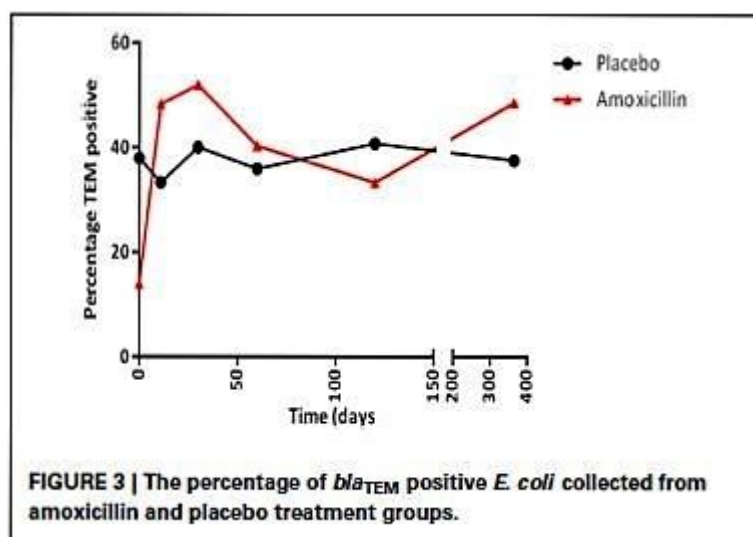
Figure 12 : Proportion d'isolats multirésistants dans chaque groupe de traitement durant l'étude [43] :



Certains isolats d'*E. coli* étaient positifs pour jusqu'à 15 gènes de résistance, et 60% des isolats testés étaient positifs pour au moins un gène d'antibiorésistance.

Globalement, à chaque temps de l'étude, 36.9% de tous les isolats avaient un génotype multirésistant (avec environ 50% d'*E. coli* avec ce génotype).

Figure 13 : Pourcentage d'*E. coli* positifs pour le gène TEM collectés à partir des groupes « amoxicilline » et « placebo » [43] :



Par ailleurs, après l'administration d'amoxicilline, il a été observé une augmentation de la proportion d'*E. coli* résistants à l'amoxicilline, ainsi qu'une multiplication par 3 des niveaux de portage du gène TEM, suggérant que l'antibiotique sélectionnait ces isolats. Ces niveaux restaient par la suite au-dessus de ceux précédant l'administration de l'antibiotique. Une légère augmentation des gènes de résistance à la tétracycline a également été observée suivant l'administration d'amoxicilline, indiquant une co-sélection.

Ces effets n'ont pas été observés dans les deux autres groupes de traitement.

Durant cette étude, la persistance du portage de bactéries résistantes suite à une antibiothérapie a également été analysée. Environ 150 isolats d'*E. coli* ont été collectés chez 6 participants sélectionnés (deux participants de chaque groupe) afin de subir une analyse par électrophorèse à champ pulsé (PFGE). Les résultats ont permis de découvrir que quelques clones d'*E. coli* présentant ces gènes de résistance ont persisté chez des volontaires jusqu'à un an après l'antibiothérapie, alors que d'autres clones n'étaient que transitoires.

Il est intéressant de noter qu'en moyenne, 58% de tous les isolats testés portaient au moins un gène de résistance avant traitement, et dans le groupe « placebo » certains isolats portaient jusqu'à 11 gènes de résistance au début de l'étude. Cela démontre que de manière générale les niveaux de portage de gènes de résistance dans la flore intestinale étaient élevés chez les adultes sains sélectionnés aléatoirement pour cette étude. Ce portage de bactéries résistantes représente donc un réel problème de santé publique.

La résistance par les BLSE était rare dans cette étude, et les gènes CTX-M n'étaient présents que chez 20 des *E. coli* testés.

En conclusion, cette étude indique que des individus sains sont porteurs de bactéries présentant une résistance à une variété d'antibiotiques et de biocides dans leur tractus intestinal. En effet, une gamme diverse de gènes de résistance circule dans les intestins d'individus sains en l'absence de pression sélective, incluant les gènes CTX-M qui représente un problème en clinique. Cependant, l'amoxicilline n'était peut-être pas le meilleur choix d'antibiotique pour réaliser l'étude car au niveau intestinal, il y a toujours un certain nombre de bactéries possédant un bêta-lactamase inactivant cet antibiotique.

L'administration d'antibiotiques peut avoir un effet temporaire de sélection de bactéries montrant une co-résistance à de multiples antibiotiques, mais certaines d'entre elles peuvent persister dans les intestins jusqu'à un an.

b. Synthèse de plusieurs études sur le sujet :

De nombreuses études ont confirmé que les antibiotiques ont un impact sur la composition et la fonctionnalité du microbiote humain (notamment la fonction de résistance à la colonisation de bactéries pathogènes) [44].

Une étude a documenté que des volontaires sains traités durant une semaine ou moins avec des antibiotiques présentaient des effets sur leur flore bactérienne qui persistaient de 6 mois à 2 ans après le traitement, avec un retour à la normale rarement complet, avec notamment une baisse de la diversité bactérienne (diminution de la richesse des taxons) en lien avec des souches antibiorésistantes qui prennent le dessus, ainsi qu'une régulation augmentée des gènes de résistance [45].

Les pathogènes antibiorésistants sont un problème de santé publique majeur. Cependant, les gènes de résistance sont représentés de manière importante, non seulement chez les bactéries pathogènes, mais aussi parmi les bactéries commensales de l'hôte.

Une enquête suggérait qu'une fraction importante du compartiment anaérobie au sein du microbiote de sujets sains était résistante à un ou plusieurs antibiotiques, et que cette proportion augmentait à la suite d'un traitement antibiotique [46].

Une analyse plus récente du microbiote intestinal obtenu à partir de deux sujets sains estimait que les espèces multirésistantes comptaient pour 20% des bactéries totales [47].

Une étude impliquant des porcs a réussi à démontrer que l'utilisation d'antibiotiques exogènes était une des forces majeures du développement et de la propagation de l'antibiorésistance chez l'hôte. En effet, des porcs ont été nourris selon un régime supplémenté avec un cocktail d'antibiotiques

promoteurs de croissance pendant deux semaines ; par la suite, leur microbiote présentait une expression augmentée des gènes d'antibiorésistance, démontrant que l'administration exogène d'antibiotiques à un hôte peut induire une expansion rapide des gènes de résistance [48].

Ces données fournissent la preuve que l'antibiorésistance est naturellement présente dans les communautés bactériennes, incluant le microbiote intestinal, où elle peut être induite par plusieurs facteurs.

Cependant, l'exposition aux antibiotiques exogènes via les pratiques médicales ou industrielles tend à accroître l'apparition et la propagation des gènes d'antibiorésistance.

Une analyse de 252 métagénomiques fécales de différents pays a identifié des gènes de résistance pour 50 classes et sous-classes d'antibiotiques sur 68 testées, avec une moyenne de 21 gènes par échantillon.

Cette étude a également montré que l'abondance de gènes de résistance aux antibiotiques est plus élevée pour les antibiotiques qui sont présents sur le marché depuis plus longtemps ainsi que pour ceux approuvés pour un usage vétérinaire, telles que la tétracycline, la bacitracine et les céphalosporines.

De plus, l'abondance des gènes de résistance était plus élevée dans les échantillons d'Europe du Sud que dans ceux d'Europe du Nord. On observait donc une corrélation avec les mesures d'utilisation des antibiotiques chez les patients en ambulatoire en place dans ces différents pays [49].

Ces informations confirment la notion qu'une exposition plus importante aux antibiotiques augmente la probabilité d'acquisition de résistances par le microbiote intestinal.

Une transmission horizontale des gènes de résistance entre les bactéries du microbiote intestinal est possible (au vu de la forte densité de différentes espèces), mais également à partir ou vers des bactéries pathogènes.

De ce fait, les intestins de l'homme peuvent être considérés, non seulement comme un site d'accumulation des gènes d'antibiorésistance, mais aussi comme un environnement où ces gènes peuvent se propager par-delà les limites des espèces.

2. Focus sur la problématique dans la population pédiatrique pré-scolaire :

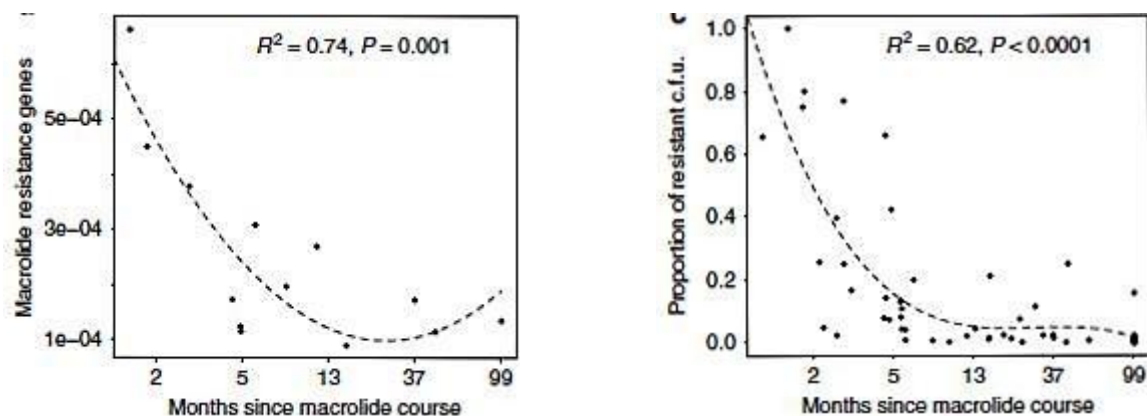
Une enquête [50] sur les effets à court terme et à long terme des antibiotiques sur le microbiote et la santé des enfants avant la scolarisation a été réalisée, car l'utilisation d'antibiotiques dans

l'enfance est associée avec des changements marqués de la composition du microbiote intestinal, qui peuvent persister plus de 6 mois.

Il s'agissait d'une étude de cohorte regroupant 236 enfants âgés de 2 à 7 ans et se déroulant en Finlande. Ces enfants allaient en garderie au moment de l'étude, le groupe témoin était constitué d'enfants n'ayant pas reçu d'antibiotiques depuis au moins 2 ans, et qui avaient un usage de moins de 1 traitement par an. A partir des 236 enfants, 257 échantillons fécaux ont été recueillis.

Une analyse métagénomique a révélé que les macrolides, semblent particulièrement modifier le microbiote et ses fonctions, étant le plus fort producteur de différences interindividuelles dans la composition du microbiote au sein de la cohorte de cette étude.

Figure 14 : La résistance aux macrolides en fonction de la durée depuis la dernière administration de macrolides (mois) [50] :



La résistance aux macrolides est initialement élevée après un traitement par ces agents antimicrobiens, mais elle décline linéairement jusqu'à atteindre un bas niveau de base vers 6 à 12 mois après le traitement.

Les résultats montrent que l'utilisation de macrolides dans l'enfance est associée avec des distorsions à long terme de la composition, de la fonction et de l'antibiorésistance du microbiote intestinal.

De plus, un retour à la normale complet du microbiote suite à un traitement antibiotique apparaît comme prenant plus de temps que l'intervalle moyen entre les traitements.

La forte corrélation entre l'utilisation de macrolides et la résistance aux macrolides suggère une relation causale avec les antibiotiques utilisés.

B. Le portage sain de bactéries multirésistantes avec une maladie sous-jacente :

1. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients atteints du SIDA :

Les patients séropositifs pour le VIH constituent une population à risque de colonisation par des BMR au vu de leurs défenses immunitaires amoindries, donc les infections opportunistes surviennent fréquemment chez ces personnes pour lesquelles elles doivent être traitées. Il est donc raisonnable de soupçonner un risque de portage de bactéries antibiorésistantes plus important dans cette population.

Plusieurs études se sont penchées sur la question, et elles ont cherché à déterminer le portage de SARM et d'EC-BLSE parmi les patients séropositifs pour le VIH.

a. Portage sain d'entérobactéries productrices de BLSE :

La résistance apportée par les BLSE a été de plus en plus rapportée parmi les *E. coli* urinaires chez les patients atteints du SIDA en Inde.

Les isolats producteurs de BLSE, et plus particulièrement les *E. coli* producteurs de CTX-M, montrent une tendance alarmante à la co-résistance avec d'autres classes d'antibiotiques.

C'est pourquoi une étude indienne [51] a cherché à déterminer, entre autres, la prévalence des *E. coli* producteurs de CTX-M au niveau urinaire à partir d'une population de patients séropositifs pour le VIH.

Un total de 76 souches d'*E. coli* uropathogènes (UPEC) ont été isolées à partir de patients séropositifs pour le VIH provenant du sud de l'Inde (Chennai). Les patients atteints du SIDA avaient comme caractéristique une récente exposition aux fluoroquinolones et/ou aux céphalosporines de 3^{ème} génération, un taux de CD4 inférieur à 350 cellules par millimètre cube, ils ne suivaient pas de thérapie antirétrovirale et présentaient une infection urinaire d'origine communautaire.

Parmi les 76 souches d'*E. coli* isolées, 57 producteurs de BLSE ont été identifiés dont 40 isolats ont été découverts comme présentant le gène CTX-M (40/57 soit 70.2%). Les résultats ont clairement mis en évidence que la multirésistance aux antibiotiques était plus fréquente chez les bactéries productrices de CTX-M, et parmi ces producteurs de CTX-M, 47.5% ont été découverts comme étant des *E. coli* uropathogènes.

Les résultats fournis par cette étude suggèrent que ces isolats producteurs de CTX-M avaient un potentiel de virulence intrinsèque élevé. Cela certifie le fait qu'ils échappent aux défenses limitées de l'hôte et établissent facilement une infection chez un hôte immunodéprimé.

La multirésistance aux antibiotiques est considérée comme étant un phénomène fréquent parmi les producteurs de CTX-M.

De manière cohérente avec des études précédentes sur le sujet, une forte proportion des producteurs de CTX-M de cette étude indienne a été découverts comme étant multirésistants (70%), suggérant la possibilité d'un échec des traitements.

La pression de sélection exercée par l'exposition aux bêta-lactames, particulièrement aux CTX, nourrit l'émergence de clones divergents, multirésistants de CTX-M. Ici, les sujets exposés précédemment aux fluoroquinolones et/ou aux céphalosporines, ont présenté une émergence, une persistance et une prédominance favorisées d'EC-BLSE (CTX-M surtout) dans le tractus gastro-intestinal, qui joue alors le rôle de réservoir.

En conclusion, l'émergence d'*E. coli* uropathogènes producteurs de CTX-M hautement virulents et multirésistants est un problème de santé publique significatif dans les pays comme l'Inde avec un fléau important de SIDA.

b. Portage sain de SARM :

Pour les individus infectés par le VIH de type 1, le SARM se classe maintenant à un rang élevé parmi les causes fréquentes d'infection bactérienne, particulièrement les infections cutanées et des tissus mous.

Il est connu que les individus infectés par le VIH présente un taux important en ce qui concerne le portage et l'infection par le SARM.

Peu d'études se sont focalisées exclusivement sur des individus séropositifs pour le VIH asymptomatiques, sans signe d'immunosuppression, mais une étude nord-américaine de 2009 [52] a comparé prospectivement le portage et l'infection ultérieure par le SARM parmi un groupe d'individus infectés par le VIH de type 1 qui ne présentaient aucun signe d'immunosuppression, et parmi un groupe d'individus appariés de manière épidémiologique mais non infectés par le VIH.

Les individus séropositifs pour le VIH de type 1 ont été recrutés à partir de l'Hôpital Rockefeller à New-York. Simultanément, des individus non infectés qui présentaient des caractéristiques démographiques et des facteurs de risque similaires, incluant des individus qui étaient soit les partenaires soit des contacts des sujets séropositifs participant à l'étude, ont été recrutés en tant que sujets témoins.

Des échantillons d'écouvillons nasaux et axillaires ont été recueillis chaque mois pour 3 séries de mise en culture. L'étude a été conduite sur une période d'une année, de 2005 à 2006.

Au total, 159 individus ont participé à l'étude, dont 107 personnes séropositives pour le VIH et 52 personnes non infectées mais appariées de manière épidémiologique. Tous les sujets atteints du SIDA étaient cliniquement en bonne santé, et 74 sur 107 (soit 69.2%) étaient sous thérapie antirétrovirale durant l'étude.

La prévalence de la colonisation par le SARM était de 4.7% (5/107) à la première visite, 8.7% (9/104) à la deuxième visite et 11.8% (12/102) à la troisième visite, donc il y avait une prévalence moyenne de 8.4%.

Sur les 107 individus séropositifs pour le VIH, 18 furent colonisés par le SARM au moins une fois durant la période de l'étude, produisant ainsi une prévalence cumulative de 16.8%.

Donc la prévalence cumulative du portage de SARM était significativement plus élevée parmi les individus infectés par le VIH (16.8%) que parmi les individus non infectés par le VIH (5.8%).

Dans cette étude, l'utilisation d'antibiotiques dans les 6 mois la précédant fut associée à la colonisation par le SARM parmi les individus infectés par le VIH.

Par contre, cette colonisation était indépendante du taux de lymphocytes T CD4+, de la charge virale ou du traitement antirétroviral.

De plus, les autres facteurs de risque pour la colonisation par le SARM ; tels que des antécédents de contact avec des individus infectés par le SARM, des antécédents d'infection par le SARM, une consommation de drogues, la fréquentation d'installations de sport (gym), l'utilisation partagée de serviettes et les infections chroniques de la peau ; n'étaient pas statistiquement significatifs dans cette population comparé aux sujets séronégatifs pour le VIH.

Tableau 23 : Facteurs de risque associés à la colonisation par SARM et/ou SASM, selon le statut d'infection par le VIH des participants [52]:

Risk factor	HIV-infected participants (n = 107)		Uninfected participants (n = 52)	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Use of antiretroviral therapy	0.74 (0.33–1.52)	.48	NA	NA
Use of antibiotics during past 6 months	2.25 (0.94–5.42)	.04	2.33 (0.50–10.60)	.21
Use of recreational drugs	1.01 (0.41–2.50)	.98	0.92 (0.23–3.58)	.88
Hospitalization during past 6 months	1.20 (0.29–5.28)	.79	0.61 (0.02–7.53)	.68
History of contact with individuals who had MRSA infection	1.85 (0.66–5.25)	.20	0.94 (0.1–7.05)	.90
History of previous MRSA infection	1.61 (0.62–4.27)	.29	0.44 (0.02–4.87)	.47
Chronic skin condition	2.0 (0.55–5.32)	.50	2.52 (0.48–5.98)	.25
Use of shared towels	1.09 (0.67–4.38)	.76	1.76 (0.54–6.21)	.80

NOTE. CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; NA, not applicable; OR, odds ratio.

Les observations de cette étude indiquent que l'infection par le VIH est associée à des taux plus importants de colonisation par le staphylocoque doré, ainsi que par le SARM. Elle est également associée à des taux plus élevés d'infections cutanées et des tissus mous par le SARM.

La colonisation par le SARM fut associée à une utilisation récente d'antibiotiques parmi les individus atteints du SIDA, une association précédemment établie dans d'autres études concernant la population de sujets non infectés par le VIH.

L'observation importante de cette étude nord-américaine est l'association entre le portage du SARM et l'infection par le VIH, en effet 18 des 21 isolats de SARM mis en culture ont été recueillis à partir d'individus infectés par le VIH ne présentant aucun signe d'immunosuppression.

Ces résultats suggèrent que la colonisation plus élevée pourrait être le résultat de facteurs sous-jacents hôte-pathogène, indépendants des niveaux de lymphocytes T CD4+, qui conduiraient ultérieurement à des taux d'infection plus élevés.

Bien que la principale limite de cette étude soit la taille réduite de son échantillonnage des individus, ses trouvailles suggèrent tout de même qu'un monitoring ciblé du statut du portage de BMR chez les individus infectés par le VIH pourrait être une approche clinique et de santé publique pertinente.

Une autre étude s'est intéressée au portage nasal de SARM chez des patients infectés par le VIH et aux facteurs influençant cette colonisation nasale [53].

Il s'agissait d'une étude indienne qui a recruté 60 patients séropositifs qui allaient au service de dermatologie de l'Hôpital KMC, Attavar, à Mangalore. Des écouvillons stériles ont été introduits

dans les deux narines antérieures des patients afin de détecter le staphylocoque doré dont le SARM.

Les résultats ont donné un total de 46 patients séropositifs pour le VIH sur 60 qui étaient colonisés par *Staphylococcus aureus* dans les narines antérieures (soit 76.67%), et la résistance à la méticilline a été retrouvée dans 8 isolats sur 46 (soit 17.39%).

Le taux de résistance à la méticilline n'est pas corrélé avec l'âge du sujet, ni avec la durée de la maladie, ni le nombre de visites à l'hôpital, ni même avec les procédures invasives. Le nombre de lymphocytes T CD4+ n'était pas non plus impliqué dans cette résistance.

Par contre, une durée d'hospitalisation supérieure à 10 jours était un facteur de risque pour la résistance à la méticilline.

L'administration de multiples médicaments modifiant la flore nasale pourrait être un facteur contribuant à la colonisation par le SARM dans cette population.

Une étude espagnole [54] a évalué la prévalence de la colonisation par le SARM dans les populations séropositives pour le VIH.

Le portage nasal et pharyngé du staphylocoque doré a été examiné dans un échantillon aléatoire de 190 patients d'une clinique ambulatoire spécialisée dans la prise en charge de personnes atteintes du SIDA, et cela entre juin 2011 et juin 2012 : des écouvillons nasaux ont été recueillis à partir de 190 patients dont 110 ont également fournis un écouvillon pharyngé.

Les résultats ont dépisté 65 patients colonisés par le staphylocoque doré sur 190 (soit 34%), la colonisation par le SARM a été retrouvée chez 2 patients sur 190 (soit 1%) concernant les échantillons nasaux, et chez 2 patients sur 110 (soit 2%) concernant les échantillons pharyngés. Tous les isolats de SARM appartenaient aux clones typiques d'acquisition hospitalière.

L'étude a conclu que les données suggéraient que la colonisation par le SARM communautaire n'est pas actuellement un problème chez les individus séropositifs pour le VIH en Espagne, tout du moins dans la région dans laquelle s'est déroulée l'étude. Cette conclusion contraste avec la prévalence significativement élevée aux Etats-Unis, mais est cohérente avec les résultats d'autres études européennes (qui retrouvent une prévalence de 0 à 2.8%).

En 2014, une méta-analyse a été réalisée [55] afin d'estimer la prévalence de la colonisation par le SARM dans la population infectée par le VIH et de déterminer le fondement de la vulnérabilité de cette population à la colonisation.

Bien que la contribution relative de la colonisation dans le risque de développer une infection à SARM chez les individus séropositifs pour le VIH soit inconnue, il y a des preuves que les infections sont associées avec un portage antérieur, comme dans d'autres populations.

De plus, les individus atteints du SIDA semblent être particulièrement vulnérables à la colonisation par le SARM.

La recherche dans la littérature a eu lieu jusqu'à avril 2014 à partir des bases de données PubMed et Embase, et a donné comme résultats une prévalence de 6.9% d'individus séropositifs pour le VIH porteurs de SARM. Cette estimation est aussi haute que celles rapportées parmi les populations à haut risque, tels que les patients sous dialyse chronique (6.2%) et les patients admis en service de soins intensifs (7.0%).

Des antécédents d'hospitalisation dans les 12 mois précédents sont associés à un risque multiplié par 3.1 de colonisation par le SARM.

Une incarcération antérieure ou actuelle est également associée à un risque plus élevé de portage du SARM (77% de risque en plus), du fait de la promiscuité qu'elle engendre, le partage de savons et de la literie, ainsi que le retard de diagnostic.

Cette prévalence estimée du portage de SARM est inquiétante étant donné le taux élevé et la morbidité des infections à SARM dans cette population.

Dans le contexte hospitalier, il serait sans doute prudent de considérer à inclure les patients séropositifs pour le VIH dans les populations dépistées en routine lors de l'admission à l'hôpital.

c. Focus sur la population pédiatrique atteinte du SIDA :

Quelques études se sont penchées sur une sous-catégorie de la population atteinte par le SIDA : la population pédiatrique, cependant elles restent tout de même très peu nombreuses.

L'une de ces études s'est déroulée en Ethiopie [56], et avait pour but de déterminer la prévalence de la colonisation par le SARM et les profils de co-résistance parmi la population pédiatrique des patients séropositifs pour le VIH.

Des écouvillons ont été recueillis à partir des narines antérieures, de la peau du dos et du périnée de 400 participants provenant de trois hôpitaux différents afin d'être mis en culture. Les participants à l'étude étaient tous des enfants d'un âge inférieur à 15 ans et séropositifs pour le VIH. L'étude s'est déroulée de décembre 2013 à avril 2014.

A partir des 400 participants, 1200 spécimens ont été collectés, *Staphylococcus aureus* a été détecté chez 206 participants (soit 51.5%), et la colonisation par le SARM était de 16.8% (soit 67 individus sur 400).

Le SARM était majoritairement isolé à partir du périnée (47.5%), puis au niveau nasal (32.8%) et enfin au niveau cutané (peau du dos dans ce cas-ci) (19.7%).

La colonisation par le staphylocoque doré était associée avec le genre masculin, des antécédents d'utilisation d'antibiotiques durant les 3 mois précédents et un taux de lymphocytes T CD4+ supérieur à 350.10^6 par litre. Cependant, la colonisation par le SARM n'était pas associée à ces variables.

L'étude conclut qu'un taux important de colonisation par des souches pathogènes de SARM est observé parmi la population pédiatrique séropositive pour le VIH dans la région d'Amhara au nord-ouest de l'Ethiopie. De plus, les résultats soulignent l'existence de taux alarmants de porteurs de SARM simultanément résistant à quelques agents antimicrobiens fréquemment prescrits.

Une autre étude s'est intéressée à la population pédiatrique séropositive pour le VIH concernant la colonisation par des BMR [57], cette fois-ci avec un focus à la fois sur le SARM et sur les E-BLSE. Elle a eut pour objectif de décrire les organismes et les profils de résistance antimicrobienne chez des enfants infectés par le VIH et recrutés dans cette étude prospective.

Des écouvillons nasopharyngés ont été recueillis au début de l'étude (soit en décembre 2002) chez un total de 203 enfants séropositifs pour le VIH âgés d'au moins 8 semaines (âge moyen de 1.8 ans).

Il a été retrouvé 181 pathogènes potentiels chez 167 enfants (20.4% pour le staphylocoque doré et 14.8% pour les entérobactéries).

Le portage de SARM était significativement associé avec le fait d'être traité par l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole dès le début de l'étude.

Au total, 50% des entérobactéries isolées produisaient des BLSE, et 56% étaient également résistantes à la gentamicine.

Concernant le staphylocoque doré, 77% étaient résistants à la méticilline et 81% de ces SARM étaient également résistants à la gentamicine.

Le portage d'organismes résistants n'était pas associé avec l'hospitalisation.

L'étude conclut que les enfants atteints du SIDA sont colonisés par des pathogènes potentiels, la plupart d'entre eux résistants aux antibiotiques fréquemment utilisés (soient 80 à 90% des pathogènes).

La résistance aux antibiotiques est étendue parmi les organismes colonisant et ceux causant des maladies invasives. Il a été observé dans cette étude une haute prévalence du SARM et des E-BLSE au niveau nasopharyngé et sanguin.

d. Autre exemple de portage de bactéries multirésistantes dans cette population : la tuberculose :

Cette colonisation par des BMR chez des patients infectés par le VIH expose à de graves problèmes de traitement. Chez des sujets présentant une immunodéficience, les infections opportunistes sont légions, si elles sont provoquées par des organismes résistants à de multiples antibiotiques, les possibilités de traitement s'amointrissent ainsi que les chances de réussite de ces thérapeutiques.

Il est reconnu que les infections par des BMR sont très souvent précédées par un portage sain de ces mêmes bactéries, il est donc important de contrôler cette colonisation dans la population séropositive pour le VIH.

L'une des infections souvent rencontrées chez le patient atteint du SIDA est la tuberculose. Les tuberculoses multirésistantes et extensivement résistantes sont une menace sérieuse concernant les programmes de contrôle de la tuberculose dans les pays en voie de développement, et la situation est empirée davantage par la pandémie du VIH.

Une étude indienne a examiné la prévalence des tuberculoses multirésistantes chez des patients séropositifs pour le VIH et d'autres séronégatifs.

Il y avait une association significativement plus importante de tuberculose multirésistante avec les patients atteints du SIDA.

Cette étude démontre une prévalence élevée d'antibiorésistance parmi les isolats de *Mycobacterium tuberculosis* responsables de tuberculoses pulmonaires au nord de l'Inde [58].

Ceci illustre l'une des conséquences que peut avoir le portage de BMR dans cette population, portage qui peut aisément conduire à une infection au vue de l'immunodéficience de ces individus, des infections difficilement traitées en fonction des profils d'antibiorésistance rencontrés.

2. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients atteints de mucoviscidose :

La mucoviscidose est une maladie autosomale récessive caractérisée par une atteinte progressive des poumons contribuant à la morbidité et la mortalité chez les patients présentant cette pathologie.

Une mutation d'un régulateur transmembranaire de la mucoviscidose (la protéine CFTR) cause un changement dans le microenvironnement des voies respiratoires et de ce fait provoque des altérations concernant la colonisation bactérienne.

Cette colonisation altérée des voies respiratoires est souvent caractérisée par une abondance augmentée de pathogènes et est associée à une progression de la maladie.

Cependant, on ne connaît que peu de choses sur la composition entière du microbiote des voies aériennes chez les nouveau-nés atteints de la mucoviscidose.

Une détection précoce d'un microbiote altéré pourrait permettre d'apporter des informations pour les protocoles de traitement futurs, conduisant à des résultats cliniques améliorés.

Des études se sont ainsi intéressées à la composition du microbiote chez les très jeunes enfants atteints de mucoviscidose, afin d'y détecter d'éventuelles altérations.

Les patients atteints de mucoviscidose présentent de nombreux épisodes de surinfections pulmonaires, causant une administration fréquente d'antibiotiques, augmentant le risque de colonisation par des bactéries résistantes.

Cependant, beaucoup d'études traitent de l'infection par des germes multirésistants ou non, sans vraiment s'intéresser à l'étape précédente qui est la colonisation ou portage sain.

Il semble pourtant primordial d'aborder cette problématique, et des études devraient se pencher sur celle-ci, les données qu'elles apporteraient pourraient se montrer importantes dans la prise en charge de ces patients.

a. Composition du microbiote des voies respiratoires chez les nourrissons atteints de mucoviscidose :

Les informations détaillées à propos de la composition du microbiote du tractus respiratoire chez les nourrissons atteints de la mucoviscidose sont rares.

Une étude a eu pour but de caractériser précisément le microbiote des voies aériennes supérieures des nourrissons atteints de mucoviscidose durant leur première année de vie [59].

Cette étude a, par ailleurs, examiné les effets des traitements antibiotiques sur le microbiote des nourrissons souffrant de mucoviscidose.

Il s'agit d'une étude prospective de cohorte qui s'est déroulée dans 7 centres de référence de la mucoviscidose en Suisse, entre le 1^{er} février 2011 et le 31 mai 2014. Un total de 30 nouveau-nés avec un diagnostic de mucoviscidose y ont été recrutés.

Un recueil d'écouvillons nasaux a eu lieu toutes les deux semaines, à partir desquels ont été réalisées des analyses.

Une comparaison des données obtenues a été effectuée avec celles obtenues à partir d'une cohorte de 47 nouveau-nés sains, appariés par l'âge avec les nouveau-nés atteints de mucoviscidose (comparaison du microbiote nasal entre ces deux groupes).

Une analyse a été réalisée sur un total de 461 écouvillons nasaux recueillis à partir des nourrissons avec un diagnostic de mucoviscidose, la cohorte des nourrissons témoins comprenait un total de 872 échantillons.

Le microbiote des nouveau-nés atteints de mucoviscidose différait au niveau de sa composition avec celui des nouveau-nés témoins. Cette différence était également retrouvée à partir des échantillons naïfs concernant la prise d'antibiotiques, c'est-à-dire les échantillons recueillis chez des nourrissons avec un diagnostic de mucoviscidose n'ayant jamais reçu de traitement antibiotique.

En effet, un examen du microbiote nasal chez les nourrissons atteints de mucoviscidose à partir d'isolats recueillis avant le premier traitement antibiotique a été réalisé. Cependant, puisque très peu de nourrissons de ce groupe restent non exposés aux antibiotiques durant leur première année de vie, il a fallu se focaliser sur des échantillons naïfs aux antibiotiques dans les 6 premiers mois de vie uniquement, pour ensuite effectuer une comparaison avec les nourrissons témoins dans ce même laps de temps de 6 mois.

Les résultats de la PCR réalisée ont mis en avant des altérations qui furent une densité bactérienne supérieure chez le groupe « mucoviscidose » (32.5 ng/µl vs. 24.7), ainsi qu'une divergence dans la diversité bactérienne entre les deux groupes : une forte augmentation de l'abondance des staphylocoques est observée dans le groupe « mucoviscidose » (*S. aureus* et staphylocoque à coagulase négative), avec également une diminution des *Corynebacteriaceae* et *Pasteurellaceae*.

Figure 15 : Comparaison du microbiote nasal entre les nourrissons atteints de mucoviscidose et les nourrissons témoins durant la première année de vie [59] :

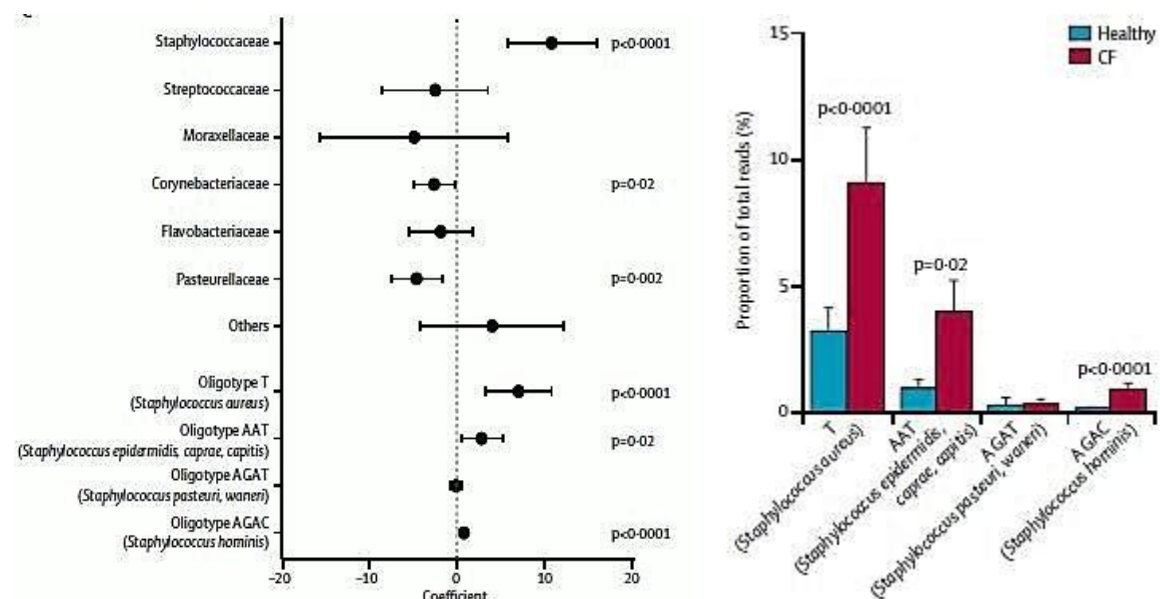
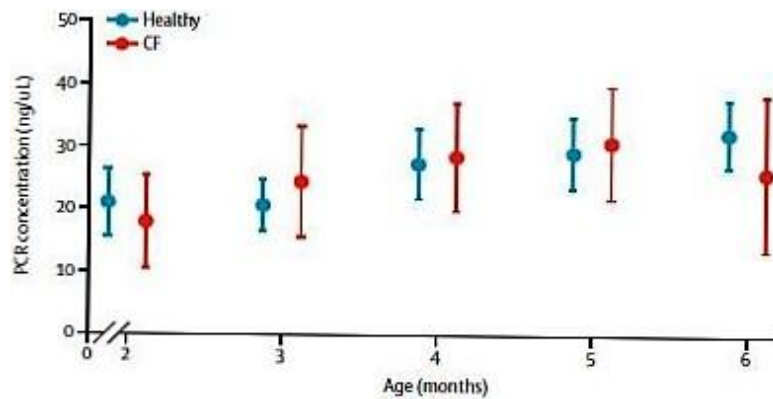
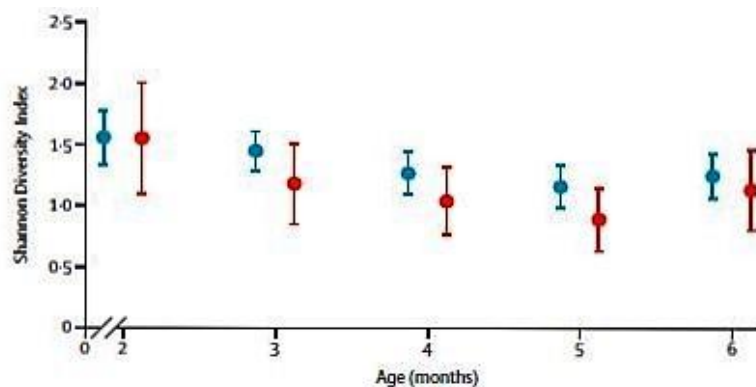


Figure 16 : Comparaison du microbiote nasal entre les nourrissons atteints de mucoviscidose avant leur premier traitement antibiotique et les nourrissons témoins durant la première année de vie [59] :

- *Densité bactérienne en fonction de l'âge :*



- *Diversité bactérienne en fonction de l'âge :*



Durant cette analyse focalisée sur les 6 premiers mois de vie (avant la première antibiothérapie dans le groupe « mucoviscidose »), il a été découvert que les échantillons des nourrissons « mucoviscidose » se regroupaient en cluster de manière différente à ceux des nourrissons « témoins » à 2, 3, 4 et 5 mois. Ce qui suggère qu'une altération était déjà apparente dans le second mois de vie : on trouve une abondance significativement augmentée des staphylocoques dans le groupe « mucoviscidose » du 2^{ème} au 4^{ème} mois, et une diminution significative des *Corynebacteriaceae* au 3^{ème} et 4^{ème} mois dans ce même groupe.

Cette découverte semble montrer que la progression de la maladie, indépendamment de l'antibiothérapie, cause un changement dans la composition du microbiote.

L'étude décrit donc des différences de composition dans le microbiote de ces deux groupes, avec une augmentation du *S. aureus* cohérente avec d'autres études qui ont montré un isolement plus fréquent de cette bactérie à partir des voies aériennes à un très jeune âge chez les patients atteints de mucoviscidose.

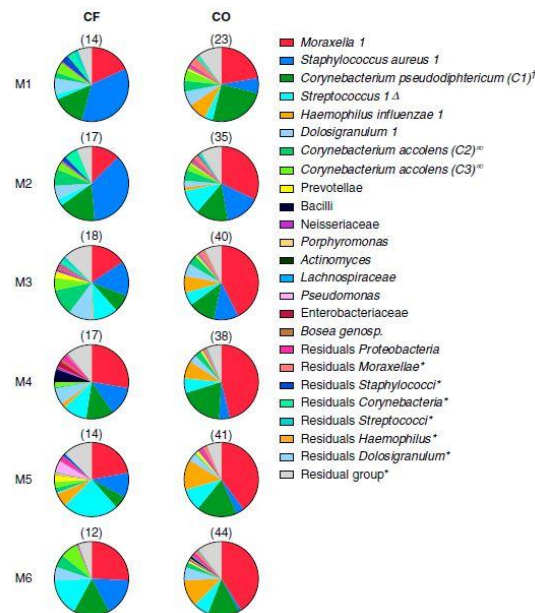
Ces résultats sont importants d'un point de vue clinique vis-à-vis du rôle crucial des bactéries pathogènes dans la progression de la mucoviscidose au début de la vie du patient. De plus, on peut avancer l'hypothèse qu'un taux augmenté de *S. aureus*, augmente également le risque de portage du SARM dans une population amenée à prendre de nombreux antibiotiques (pression de sélection des antibiotiques).

Une autre étude s'est intéressée à la composition du microbiote nasopharyngé chez les nourrissons atteints de mucoviscidose, en enquêtant sur son développement et en le comparant à celui de nourrissons témoins sains durant les 6 premiers mois de vie [60].

Cette étude prospective de cohorte a recueillis un total de 324 écouvillons nasopharyngés à partir de 20 nourrissons atteints de mucoviscidose et de 45 nourrissons sains appariés servant de témoins, âgés de 1 à 6 mois et recrutés entre 2011 et 2013. Les recueils ont eu lieu une fois par mois pendant les 6 premiers mois de vie lors de visites à domicile et ponctuellement durant des épisodes de pathologie respiratoire aigue.

Il a été observé que le développement du microbiote durant les 6 premiers mois de vie chez les nourrissons « mucoviscidose » était différent de celui des nourrissons « témoins ».

Figure 17 : Développement de la composition du microbiote nasopharyngé dans le temps (M1, M2,...) chez les nourrissons « mucoviscidose » (CF) et les nourrissons « témoins » (CO) [60]:



Des différences significatives ont été observées dans la composition des communautés bactériennes et dans le développement du microbiote entre les deux groupes. Ces différences étaient présentes dans les tout premiers mois de vie (1-3 mois).

Chez les nourrissons « mucoviscidose », la prédominance de *S. aureus* surtout, mais aussi dans une moindre mesure des *Corynebacterium spp* et *Moraxella spp*, s'intervertit à partir de 3 mois d'âge vers une prédominance de *Streptococcus mitis*.

Dans une analyse multivariée, on observe que *S. aureus*, *S. mitis*, *Corynebacterium accolens* et les bacilles sont significativement plus abondants chez les nourrissons atteints de mucoviscidose.

Le nasopharynx est une niche écologique majeure pour les pathogènes potentiels qui causent des infections respiratoires basses.

Dans cette étude, on trouve des profils distincts de colonisation bactérienne du nasopharynx chez les nourrissons « mucoviscidose » et chez les nourrissons « témoins » à partir du premier mois de vie, commençant avant même le premier traitement antibiotique ou le premier traitement de prophylaxie et/ou la fréquentation d'une crèche/garderie, suggérant des différences entre les groupes concernant le microenvironnement et la défense antimicrobienne de l'hôte.

On observe une abondance augmentée de *S. aureus* au niveau nasopharyngé chez les nourrissons atteints de mucoviscidose tôt dans la vie, qui pourrait être expliquée par un défaut dans le système immunitaire inné du nourrisson « mucoviscidose » contre le *S. aureus*.

De plus, *S. aureus* est considéré comme étant capable de mieux survivre dans l'écosystème créé par la mucoviscidose grâce à sa capacité à croître dans des conditions anaérobies facultatives.

En conclusion, à partir du diagnostic de mucoviscidose, on observe des profils distincts de développement du microbiote nasopharyngé chez les nourrissons « mucoviscidose » de moins de 6 mois comparé aux nourrissons « témoins » : une composition divergente avec notamment une abondance augmentée du *S. aureus*.

b. Cas particulier du SARM :

L'émergence de SARM bien adaptés au microenvironnement créé par la mucoviscidose est inquiétante dans une telle population chroniquement colonisée et recevant de nombreux antibiotiques.

La prévalence actuelle du SARM chez les patients atteints de mucoviscidose est incertaine, mais elle a été rapportée comme étant de l'ordre de 3 à 10%, actuellement en augmentation.

On ne connaît que peu de choses sur l'impact clinique du SARM chez les patients souffrant de mucoviscidose. L'impact à long terme de la colonisation par cette bactérie antibiorésistante reste inconnu, mais quelques autorités ont développé des protocoles d'éradication vairés dans le but de prévenir des infections chroniques.

Une étude brésilienne s'est penchée sur ce cas particulier du portage du SARM chez les patients atteints de mucoviscidose [61].

L'incidence des cas d'infection par le SARM chez les patients atteints de la mucoviscidose est en augmentation, mais l'impact de la détection du SARM sur la finalité clinique reste flou.

Les pathogènes de la mucoviscidose sont bien adaptés à l'environnement pulmonaire de la mucoviscidose et sont difficiles à éradiquer, et *S. aureus* peut persister plusieurs années chez un même patient.

En plus de la résistance à la méticilline, le staphylocoque doré peut aussi présenter d'autres déterminants génétiques qui contribuent à la pathogénicité et à la virulence (ex : production d'un biofilm) qui rend son éradication encore plus difficile.

Un recueil d'isolats de *S. aureus* provenant du tractus respiratoire (crachats et écouillons nasopharyngés) a été réalisé à partir de patients atteints de mucoviscidose et de patients non atteints fréquentant un hôpital de référence dans le traitement de la mucoviscidose à Porto Alegre,

au Brésil. Une comparaison a été réalisée entre les isolats provenant de patients des deux groupes.

Un total de 364 isolats de *S. aureus* ont été collectés, dont 164 à partir de patients atteints de mucoviscidose (soit 45% des isolats). Sur ces 164 isolats, 57 étaient des SARM (soit 44.5%). Concernant les patients non atteints par cette maladie, 35% des isolats étaient des SARM (soit 89/200).

En conclusion, la prévalence élevée du SARM présentant la cassette de multirésistance SCCmec type III chez les patients atteints de mucoviscidose dans cet hôpital brésilien, peut rendre difficile le contrôle de la progression de la maladie via l'antibiothérapie.

De plus, les patients porteurs du SARM présentaient plus d'épisodes d'exacerbation que ceux porteurs du *S. aureus* sensible à la méticilline.

Cette problématique du portage de SARM dans la population de patients atteints de mucoviscidose devient de plus en plus importante.

En effet, plusieurs études mettent en avant la colonisation croissante du tractus respiratoire par SARM.

Une étude [62] a démontré que la colonisation par *P. aeruginosa* ou *S. aureus* reste stable entre 1985 et 2005 (77% à 82%), mais que la colonisation par le SARM augmente (1 à 6%).

Des données du « Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry » [63] des Etats-Unis montrent aussi que la prévalence du SARM a augmenté, de 0.1% en 1995 à 17.2% en 2005.

Une autre étude s'est intéressée à cette problématique, mais cette fois-ci, spécifiquement dans la population pédiatrique [64].

L'incidence croissante du SARM parmi les enfants atteints de mucoviscidose est un sujet d'inquiétude pour les cliniciens s'occupant de ces patients.

Cette étude rétrospective qui s'est déroulée sur 12 ans (1988 à 2000) à l'Hôpital Pédiatrique Royal de Liverpool a été entreprise afin d'évaluer, entre autres, la magnitude de la colonisation du SARM parmi la population pédiatrique souffrant de mucoviscidose.

Sur un total de 108 enfants avec un diagnostic de mucoviscidose qui fréquentaient cet hôpital durant la période de l'étude, 7 enfants étaient positifs pour le portage du SARM, représentant une prévalence de 6.5%.

L'âge moyen d'acquisition du SARM était de 73 mois.

Tous les enfants porteurs du SARM étaient colonisés au niveau des voies aériennes basses, expliqué par l'altération de la clairance des bactéries salivaires du tractus respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose.

En conclusion, il est important de souligner que le portage augmenté de *S. aureus* est inquiétant dans cette population de patients atteints de mucoviscidose. En effet, on peut avancer l'hypothèse que si la colonisation par le staphylocoque doré est augmentée dans une population de patients qui est souvent amenée à prendre des antibiotiques, ainsi qu'à être hospitalisée et parfois pour des durées relativement longues, alors le risque de colonisation par le SARM peut être grandement augmenté lui aussi.

Cependant, peu d'études se sont réellement penchées sur cette problématique du portage sain de BMR chez le patient atteint de mucoviscidose, il serait intéressant pourtant de rassembler davantage de données dans ce domaine afin de mieux prendre en charge ces patients.

3. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients atteints de la maladie de Crohn :

Cette catégorie de la population souffre d'un cruel manque de données sur le portage sain de BMR, pourtant elle présente un certain nombre de facteurs, tels que de nombreuses hospitalisations, la nécessité fréquente d'une chirurgie majeure, un usage fréquent de traitements immunosuppresseurs, qui font d'elle une catégorie de patients à risque élevé d'acquisition de bactéries multirésistantes.

a. Profils de susceptibilité des bactéries présentes au niveau des intestins chez les patients souffrant de la maladie de Crohn :

Quelques études se sont tout de même approchées de cette problématique et permettent d'avoir quelques données intéressantes concernant cette population.

Une étude de 2014 a cherché à identifier les microorganismes présents au niveau des abcès intra-abdominaux rencontrés lors de la maladie de Crohn, leur profil de résistance à la ciprofloxacine, et leur impact clinique [65].

Un total de 78 patients atteints de la maladie de Crohn et présentant des abcès intra-abdominaux ont été recrutés pour cette étude rétrospective, un des critères d'inclusion était la réalisation d'un drainage percutané entre mars 1991 et novembre 2011.

Pour 30 patients, aucune croissance bactérienne n'a eu lieu lors de la mise en culture, mais pour 48 patients sur 78, 69 microorganismes ont été identifiés, dont 28 étaient des bactéries aérobies Gram négatif (soit 40.6%).

Les streptocoques étaient les bactéries les plus fréquemment isolées (36.2%), suivies par *Escherichia coli* (26.1%).

Sur les 28 bactéries aérobies Gram négatif isolées, 19 étaient résistantes à la ciprofloxacine (soit 67.9%), incluant 14 isolats d'*E. coli* sur 18 (soit 77.8%).

La durée de la maladie du diagnostic au drainage, ainsi que la durée moyenne d'hospitalisation étaient toutes deux significativement plus longues dans le cas des patients porteurs de bactéries résistantes à la ciprofloxacine.

En conclusion, quand les BGN aérobies furent isolées des abcès des patients atteints de la maladie de Crohn, plus des deux tiers étaient résistantes à la ciprofloxacine, antibiotique de 1^{ère} intention dans cette pathologie.

Ce fait souligne l'importance du choix réfléchi du traitement antibiotique de première intention dans le traitement des abcès chez ces patients.

Dans la mesure où *E. coli* est de plus en plus impliqué dans la pathogénèse de la maladie de Crohn iléale, offrant une cible thérapeutique potentielle, mais nécessitant une sensibilité uniforme aux antibiotiques couramment sélectionnés en routine afin d'éviter un échec du traitement, une équipe a enquêté sur la sensibilité aux antibiotiques des *E. coli* colonisant l'iléon chez ces patients atteints de la forme iléale de la maladie de Crohn [66].

Pour cela, un recueil d'isolats d'*E. coli* a été réalisé à partir de 32 patients avec une maladie de Crohn, et de 28 personnes avec un iléon sain. Ils ont ensuite été caractérisés selon le phylogroupe, le pathotype, la sensibilité aux antibiotiques et la présence de gènes d'antibiorésistance.

En tout, 17 patients avec la maladie de Crohn sur 32 et 12 sujets sains sur 28 arboraient au moins une souche d'*E. coli*.

Un total de 10 souches sur 24 pour les patients atteints de maladie de Crohn (soit 41.67%), et 2 souches sur 14 pour les sujets sains (soit 14.29%), n'étaient pas sensibles à au moins un antibiotique d'au moins trois classes différentes, se définissant de ce fait comme des souches multirésistantes.

En conclusion, les *E. coli* associés à la maladie de Crohn iléale manifestent fréquemment une résistance aux antibiotiques les plus couramment utilisés.

Il faudra de ce fait choisir un traitement empirique, réaliser un antibiogramme avant de démarrer tout traitement antibiotique afin de traiter le plus efficacement possible les patients atteints de la maladie de Crohn.

Grâce à ces études on remarque bien que le portage de bactéries antibiorésistantes est un réel problème dans cette population, davantage d'études permettraient de confirmer ces résultats et ainsi de mieux prendre en charge ces patients.

b. Prévalence du portage de bactéries multirésistantes dans cette population :

Les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont fréquemment amenés à être hospitalisés et/ou à prendre des traitements immunosuppresseurs, ce qui peut prédisposer ces patients à une colonisation par des bactéries antibiorésistantes.

De plus, il est reconnu que plus d'un quart des hospitalisations pour des MICI, qui inclut la maladie de Crohn entre autres, sont associées à des infections, y compris par des bactéries multirésistantes, qui multiplient la mortalité par quatre. Ce fait est inquiétant lorsque l'on sait que le nombre d'hospitalisations pour des MICI continuent d'augmenter en Amérique du Nord, ce qui a donc motivé une équipe canadienne à étudier la problématique du portage de bactéries antibiorésistantes dans cette catégorie de population [67].

Chez les patients américains, il a été découvert un risque augmenté d'infection à SARM et ERV comparé à des sujets sains. Cependant, il n'est pas connu si les patients canadiens hospitalisés atteints de MICI ont le même risque d'infections par ces bactéries antibiorésistantes que leurs voisins américains. De plus, il n'est pas clair si les patients acquièrent le SARM *de novo* durant leur hospitalisation ou s'ils arrivent à l'hôpital avec déjà une colonisation par cette bactérie qui dans ce cas les prédisposent à une infection ultérieure.

De ce fait, cette étude a cherché à évaluer la prévalence de la colonisation par des bactéries antibiorésistantes chez les patients atteints de MICI (dont maladie de Crohn) au moment de leur admission à l'hôpital.

Pour cela, des patients atteints de la maladie de Crohn et des sujets sains ont été recrutés à l'hôpital Mont Sinaï à Toronto dans l'Ontario entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2009.

Un total de 537 patients atteints de MICI, dont 291 avec un diagnostic de maladie de Crohn, ont donc été inclus dans l'étude, ainsi que 345 patients sains qui ont composé le groupe de sujets témoins.

Tous les patients inclus dans l'étude ont subi un dépistage de BMR avec un recueil d'écouvillons pour mise en culture au moment de leur admission.

Il s'agissait d'écouvillons nasaux pour le SARM et d'écouvillons rectaux pour le SARM, les ERV et les E-BLSE.

Ensuite, une comparaison a été effectuée concernant la prévalence de la colonisation par le SARM, les ERV et les E-BLSE entre les patients hospitalisés atteints de maladie inflammatoire de l'intestin et les sujets témoins sains.

Tableau 24 : Prévalence des bactéries antibiorésistantes les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin (IBD) à l'admission et chez les sujets témoins [67] :

	Individual IBD groups			Individual control groups		
	Inpatients	Outpatients	All IBD groups	Inpatients	Outpatients (family clinic)	All control groups
n	537	306	843	345	190	535
MRSA	5 (1.0)	5 (1.6)	10 (1.1)	4 (1.2)	2 (1.1)	6 (1.1)
VRE	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	*	0 (0)
ESBL	22 (4.1)	34 (11.1) [†]	56 (6.6)	19 (5.5)	*	19 (5.5) [‡]

*Data presented as n (%) unless otherwise indicated. *Vancomycin-resistant Enterococcus species (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL) swabs were not collected in the family clinic control group; [†]P<0.05 compared with IBD inpatients; [‡]P<0.05 compared with all IBD groups. MRSA Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

Il a alors été observé qu'à l'admission, il n'y avait aucune différence significative entre les patients atteints de MICI et les sujets témoins concernant la prévalence de la colonisation par le SARM (1.0% vs. 1.2%), par les ERV (0.2% vs. 0%) ou les E-BLSE (4.1% vs. 5.5%).

Cependant lorsque l'on observe les facteurs de risque d'acquisition de BMR chez les patients atteints de MICI, l'utilisation d'antibiotiques à l'admission était associée à la colonisation par les E-BLSE chez les patients atteints de MICI.

Tableau 25 : Facteurs de risque d'acquisition de bactéries antibiorésistantes [67] :

Risk factor	Inpatient group		P
	IBD (n=537)	Non-IBD (n=345)	
Preadmission factors			
History of surgery before admission	252 (47)	117 (34)	<0.05
Antibiotics 3 months before admission	70 (13)	41 (12)	0.62
Current chemotherapy	11 (2)	21 (6)	<0.05
Comorbid conditions			
Diabetes mellitus	16 (3)	76 (22)	<0.05
HIV/AIDS	0 (0)	3 (1)	<0.05
Chronic kidney disease	11 (2)	35 (10)	<0.05
In-hospital factors			
Length of admission, days, mean	10.6	14.4	
TPN during admission	59 (11)	0 (0)	<0.05
Surgery during hospital stay	387 (72)	3 (1)	<0.05
Bowel surgery during admission	376 (70)	3 (1)	<0.05
Antibiotics during admission	290 (54)	138 (40)	<0.05
Blood transfusion	81 (15)	24 (7)	<0.05
Foley catheter	279 (52)	66 (19)	<0.05
Central line access	81 (15)	28 (8)	<0.05
Requiring ICU admission	11 (2)	3 (1)	0.17
Ventilation	0 (0)	3 (1)	<0.05

Data presented as n (%) unless otherwise indicated. IBD Inflammatory bowel disease; ICU Intensive care unit; TPN Total parenteral nutrition

Tableau 26 : Patients avec une colonisation par des bactéries antibiorésistantes et une acquisition [67] :

	Inpatient group	
	IBD (n=537)	Non-IBD (n=345)
Colonized on admission		
MRSA	5	4
ESBL	22	19
VRE	1	0
Acquiring infection/colonization during admission		
MRSA	2	1
ESBL	9	3
VRE	0	0

Data presented as n. ESBL Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae; IBD Inflammatory bowel disease; MRSA Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; VRE Vancomycin-resistant Enterococcus species

Globalement, les patients atteints de MICI n'étaient pas plus à risque d'acquisition d'une colonisation par le SARM, l'ERV et/ou les E-BLSE que les sujets témoins.

Un total de 28 patients atteints de MICI présentait un échantillon positif à une bactérie antibiorésistante au moment de l'admission.

En conclusion, cette population atteinte de MICI ne présentait pas de prévalence plus élevée de colonisation par des bactéries multirésistantes par rapport aux sujets témoins ne présentant pas cette maladie.

Cette différence comparée à d'autres études peut être expliquée par des taux globaux de BMR faibles dans cet hôpital par rapport aux moyennes internationales canadiennes.

Il est donc important de ne pas généraliser les résultats de cette étude, et il serait intéressant d'en réaliser davantage, en Europe notamment, devant le manque évident de données sur ce sujet et l'impact clinique important que celles-ci pourraient avoir.

4. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients diabétiques :

Le diabète présente de nombreuses complications, et la combinaison des effets vasculaires, de la neuropathie et des effets cutanés augmente le risque d'infections associées, incluant les ulcères du pied diabétique qui peuvent conduire à une amputation voire au décès du patient.

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique fréquente, elle est également l'un des facteurs de risque les plus significatifs concernant la colonisation et l'infection ultérieure par le SARM, qui sont associées avec une morbidité et une mortalité significative.

Des études se sont intéressées à la prévalence de la colonisation par le staphylocoque doré, et particulièrement par le SARM, chez les patients diabétiques, ainsi qu'aux facteurs de risque qui y sont associés. D'autres ont abordé la question en s'intéressant spécifiquement aux patients diabétiques hémodialysés.

a. Prévalence et facteurs de risque de portage du SARM par les patients diabétiques :

En 2015, une équipe a étudié la colonisation, l'infection et les complications dues au staphylocoque doré chez les patients diabétiques de type 2 [68].

Le postulat initial était que les personnes atteintes d'un diabète de type 2 avaient un risque plus élevé d'infections bactériennes dû aux dommages combinés des vaisseaux et des nerfs ainsi qu'au taux de sucre significativement élevé dans le sang et une humidité augmentée de la peau.

L'un des pathogènes les plus fréquents chez les patients diabétiques est le *S. aureus*, fréquemment rencontré dans le cadre de la colonisation.

Pour cela, l'équipe a recueilli des écouvillons des paumes de mains, des avant-bras et des aisselles de 5 personnes diabétiques de type 2.

Elle a retrouvé une colonisation rapportée à l'ensemble de la surface cutanée de l'ordre de 10^{11} à 10^{13} *S. aureus*, soit l'équivalent d'un centimètre cube de staphylocoque doré sur la peau du corps entier.

Parmi l'ensemble de ces isolats, le SARM a été retrouvé autant que le *S. aureus* sensible à la pénicilline. Cette étude met en avant, chez le diabétique, la colonisation par le *S. aureus*, et également par le SARM, augmentée en comparaison de la population non-diabétique.

Une autre étude a, de son côté, cherché à définir précisément les facteurs de risque du portage du SARM pour une meilleure détection de ce dernier lors de l'admission à l'hôpital [69].

Pour cela, sur une période de surveillance avec un dépistage global du SARM, une analyse de l'efficacité du dépistage a été réalisée en ajoutant de nouveaux facteurs de risque potentiels. L'étude s'est déroulée à l'hôpital universitaire de Greifswald en Allemagne suite à une épidémie de SARM en mai et juin 2006.

Le dépistage consistait en des recueils d'écouvillons des narines antérieures, des plaies et autres lésions cutanées, et cela pendant 4 ans et demi, les données ont été analysées rétrospectivement.

Tableau 27 : Les Odds Ratios pour le SARM et les p-values des diagnostics [69] :

Table 2 Odds ratios for MRSA and p values of diagnoses (diagnoses identified by ICD-10-CM code or OPS code search).

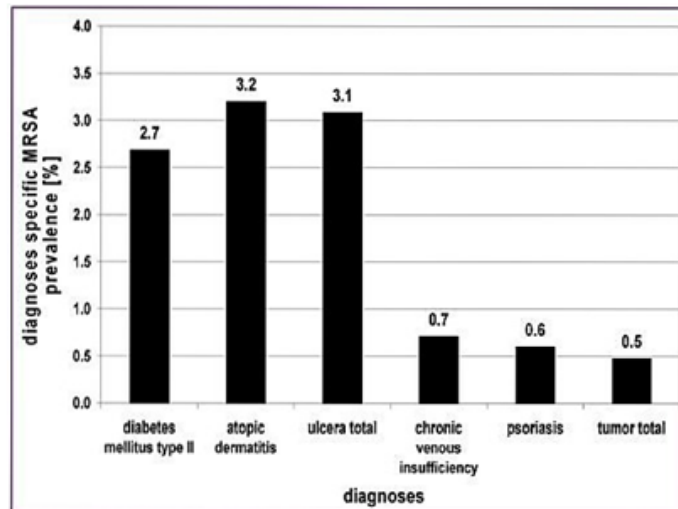
Diagnoses	n total	n MRSA positive cases	Odds ratio (95 % CI) (multivariate analysis)	P value
Type 2 diabetes mellitus (DM)	1,117	30	3.59 (2.16–5.97)	0.000
Ulcers (U)	713	22	3.64 (2.23–6.21)	0.000
Atopic dermatitis (AD)	281	9	3.13 (1.51–6.50)	0.002
Skin tumors (TU)	1,676	8	0.32 (0.15–0.69)	0.003
Pyoderma gangrenosum (PG)	38	1	2.33 (0.30–17.95)	0.408
Erysipelas (E)	216	4	1.65 (0.58–4.69)	0.336
Wound total (WT)	2,352	30	1.20 (0.72–1.99)	0.480
Psoriasis (PSO)	500	3	0.49 (0.15–1.61)	0.231
CVI	987	7	0.56 (0.25–1.25)	0.151
Devices (DEV)	359	3	0.71 (0.21–2.31)	0.557
Type 1 diabetes mellitus (DM)	21	0	0.00 (0.00–∞)	0.982
Ulcers are subdivided in:				
Pressure ulcer (UP)	49	5	10.45 (3.92–27.84)	0.000
Arterial leg ulcer (UA)	84	3	3.27 (0.98–10.90)	0.049
Ulcers – otherwise unclassified (UNC)	241	7	2.75 (1.22–6.19)	0.013
Venous ulcer (UV)	289	5	1.55 (0.60–3.96)	0.354
Diabetic ulcer (Udiab)	10	0	0.00 (0.00–∞)	0.981
Mixed: UA/UP	4	1	28.89 (2.83–295.03)	0.004
Mixed: UA/UV	22	1	4.11 (0.52–32.37)	0.170
Mixed: UV/Udiab	4	0	0.00 (0.00–∞)	0.982
Mixed: UV/UP	4	0	0.00 (0.00–∞)	0.982
Mixed: UP/Udiab	1	0	0.00 (0.00–∞)	0.986
Mixed: UA/Udiab	4	0	0.00 (0.00–∞)	0.982
Mixed: UA/UP/Udiab	1	0	0.00 (0.00–∞)	0.986
Skin tumors are subdivided in:				
Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma (BSCC)	884	4	0.35 (0.12–0.98)	0.041
Lymphoma (L)	156	2	1.11 (0.26–4.72)	0.883
Malignant melanoma (MM)	557	2	0.28 (0.07–1.20)	0.081
Benign tumor (BT)	12	0	0.00 (0.00–∞)	0.986
Mixed: MM/BSCC	35	0	0.00 (0.00–∞)	0.984
Mixed: BSCC/BT	30	0	0.00 (0.00–∞)	0.978
Mixed: BSCC/L	1	0	0.00 (0.00–∞)	0.986
Mixed: MM/BSCC/BT	1	0	0.00 (0.00–∞)	0.986

Abbr.: CI, confidence interval; CVI, chronic venous insufficiency

Au total, 3788 patients ont été recrutés et 60 ont été dépistés positif pour le portage du SARM, soit 1.6%.

La prévalence du SARM pour les diagnostics spécifiques a révélé une haute proportion de SARM chez les patients avec une dermatite atopique, un ulcère et un diabète de type 2.

Figure 18 : La prévalence de SARM catégorisée par diagnostics spécifiques chez les patients en dermatologie [69] :



Une analyse multivariée a mis en avant que le diabète de type 2 (ainsi que les ulcères et dermatite atopique) est significativement corrélé avec le portage de SARM.

De plus, en cas de diabète de type 2, 12.3% de patients positifs pour le SARM sont détectés en plus.

Ces données suggèrent qu'un dépistage du SARM chez les diabétiques de type 2 devraient être systématique lors de l'admission en service de dermatologie.

Cette étude souligne à son tour l'association entre le diabète, de type 2 en l'occurrence, et un portage du SARM plus élevé, puisqu'elle révèle qu'il s'agit d'un facteur de risque majeur de colonisation par cette BMR.

Une étude qui s'est déroulée en Turquie a cherché spécifiquement dans une population de patients diabétiques, la prévalence et les facteurs de risque de la colonisation par le SARM [70].

Il s'agit d'une étude prospective de cohorte qui a recruté des patients atteints de diabète.

Des écouvillons des narines antérieures ont été recueillis pour mise en culture chez les patients diabétiques lors de leur première admission à l'hôpital universitaire de Pamukkale, dans les cliniques d'endocrinologie et du métabolisme, de décembre 2006 à juillet 2009.

Un total de 304 patients ont été évalués, dont 127 étaient porteurs du staphylocoque doré (soit 41.9%) et 30 étaient porteurs du SARM (soit 9.9%).

Globalement, 23.6% de tous les isolats de *S. aureus* étaient résistants à la méticilline (soit 30/127).

Des cas positifs et négatifs pour le portage de SARM ont été comparés afin d'identifier les facteurs de risque de colonisation par le SARM.

Dans une analyse multivariée, les facteurs indépendants associés avec un risque augmenté de colonisation par le SARM incluaient la présence de pathologie du tissu conjonctif et l'insulinothérapie.

L'usage d'antibiotiques dans les 6 mois précédents, le type de diabète, le taux d'HbA1c, les comorbidités, l'hospitalisation, etc.... tous ces facteurs n'étaient pas significatifs concernant la colonisation par le SARM.

En conclusion, la prévalence de la colonisation par le SARM dans l'échantillon de patients diabétiques était de 9.9%. C'est-à-dire que 9.9% des patients diabétiques admis à la clinique d'endocrinologie et du métabolisme où s'est déroulée l'étude étaient colonisés par le SARM à leur admission.

Les facteurs de risque indépendants pour la colonisation par le SARM étaient la présence d'une maladie du tissu conjonctif (sans doute expliqué par des contacts hospitaliers plus importants et des traitements immunosuppresseurs fréquents) et l'utilisation d'insuline (risque augmenté de portage du SARM certainement dû à l'injection en elle-même).

Une meilleure compréhension de l'épidémiologie et des facteurs de risque de la colonisation nasale par le SARM chez les patients atteints de diabète pourrait avoir des implications significatives pour le traitement et la prévention des infections à SARM.

La prévalence de la colonisation par *S. aureus* et par le SARM semble être plus élevée chez les patients ambulatoires avec un diabète que chez les personnes non diabétiques.

b. Particularités de la population diabétique hémodialysée :

Le diabète est une pathologie chronique pouvant altérer la fonction rénale, et dans certains cas l'atteinte est telle que le patient doit être hémodialysé.

Or, des taux de portage nasal nettement supérieurs parmi les patients diabétiques de type 2 les placent à un niveau de risque plus important de septicémie d'abord vasculaire par le staphylocoque doré endogène.

Une étude a cherché à déterminer la prévalence du portage nasal du SARM et du SARM, et son impact sur la septicémie d'abord vasculaire, dans le but d'identifier un groupe plus vulnérable et de prévoir des stratégies prophylactiques potentielles adaptées [71].

Cinq cultures d'écouvillons nasaux ont été réalisées chez 208 patients hémodialysés sur le long terme, de juillet 1996 à juillet 1999.

Les résultats ont mis en avant un taux de portage du SASM et du SARM supérieur chez les diabétiques de type 2 comparé aux porteurs non diabétiques, avec un taux de portage de *S. aureus* de 72.4%, et de 19% pour le SARM.

En conclusion, les diabétiques de type 2 porteurs du staphylocoque doré au niveau nasal et étant sous hémodialyse via un cathéter veineux central forment un groupe à risque extrêmement élevé de portage nasal de SASM et de SARM (le cathéter veineux central présentait 38 fois plus de risque de développer un portage nasal du SARM).

C. Portage sain de bactéries multirésistantes chez les patients sous traitement immunosuppresseur :

Les patients subissant une greffe d'organe, ayant une néoplasie ou une hémopathie maligne sont amenés à prendre des traitements immunosuppresseurs.

Du fait de leur statut immunodéprimé, il s'agit alors d'une population fragilisée qui pourrait, au vue de l'amointrissement de ses défenses immunitaires, être susceptible d'acquérir un portage de BMR, qui a son tour pourrait amener des complications plus ou moins dramatiques dans cette population de patients.

Des études ont cherché à savoir si cette catégorie de population était bel et bien à risque d'acquérir un portage de bactéries antibiorésistantes.

1. Chez les patients atteints de cancer :

Malgré de grandes avancées dans les thérapies antimicrobiennes et les schémas thérapeutiques, l'émergence de l'antibiorésistance représente une situation d'urgence, particulièrement chez les hôtes immunodéprimés.

Face à une pénurie de nouvelles classes d'antibiotiques, il est nécessaire de poursuivre une surveillance épidémiologique stricte des bactériémies, du portage de BMR, ainsi que de renforcer le bon usage des antibiotiques chez les patients atteints de cancer.

Une étude a analysé la menace que représentait l'antibiorésistance chez les patients immunodéprimés [72], et elle a observé que la réémergence des infections à bactéries Gram négatif et l'augmentation de l'antibiorésistance à cause de la surconsommation d'antibiotiques

chez les patients cancéreux ont changé l'épidémiologie des bactériémies chez les patients neutropéniques dans la dernière décennie.

Cette étude a également mis en avant que des protocoles cliniques avaient recommandé une prophylaxie par ciprofloxacine ou lévofloxacine durant les neutropénies profondes dans les leucémies aiguës et les greffes de cellules souches hématopoïétiques, mais l'utilisation étendue de ces antibiotiques a été liée à une prévalence augmentée d'une colonisation par des pathogènes multirésistants incluant les BGN, le SARM et l'ERV.

Les résultats confirmaient que la colonisation par des BMR est une réelle menace envers les patients immunodéprimés, causant des infections sévères avec des issues souvent dramatiques. L'augmentation des infections par des bactéries à Gram positif et négatif résistantes, secondaires le plus souvent un portage sain, est inquiétante pour l'efficacité des traitements empiriques des neutropénies fébriles.

La prévalence croissante de la colonisation par des BMR dans la population, acquise par une exposition à des environnements endémiques, augmente la probabilité que de tels organismes pourraient être la cause d'infections liées au traitement du cancer et d'un échec du traitement antibactérien.

La haute mortalité associée avec les infections par des bactéries antibiorésistantes invasives augmente la possibilité que de nombreux patients puissent ne pas survivre suffisamment longtemps pour pouvoir tirer les bénéfices des traitements antinéoplasiques.

Une étude s'est penchée sur la problématique du portage chez les patients cancéreux [73], car les infections restent une cause significative de morbidité excessive et de mortalité prématurée parmi les patients recevant des traitements antinéoplasiques potentiellement curatifs et prolongeant la durée de vie.

La multirésistance aux antibiotiques est un véritable challenge pour les oncologues, puisqu'ils font face à une augmentation sans précédent d'infections communautaires ou nosocomiales par des pathogènes à Gram négatif et positif qui sont résistants aux agents antimicrobiens fréquemment disponibles.

Les cliniciens ont des difficultés à contrôler la vague de résistance aux antibiotiques parmi les organismes à Gram négatif et à Gram positif échappant à notre arsenal d'antibiotiques.

La prévalence croissante des bactéries multirésistantes dans notre environnement augmente la probabilité d'exposition des patients les plus fragiles et sensibles à ces organismes, comme les patients atteints de cancer suivant des traitements qui leur confèrent une immunodépression.

Par exemple, une colonisation endogène prolongée par des *E. coli* NDM-1 producteurs de carbapénémases, sans doute communautaires, a été observée chez des patients cancéreux sous traitement.

Face à toutes ces données, il apparaît que l'immunosuppression est un facteur qui promeut la propagation de BMR pathogènes.

Le cancer en lui-même, ainsi que son traitement, augmente le risque de colonisation puis d'infection chez ces patients.

Une autre étude a inventorié les tendances récentes de l'épidémiologie et de l'antibiorésistance des microorganismes causant des bactériémies chez les patients cancéreux [74].

La bactériémie reste une cause majeure de complication menaçant la survie des patients atteints du cancer et recevant une chimiothérapie.

Cette chimiothérapie les rendant vulnérables en cas de portage de bactéries antibiorésistantes, et augmentant la probabilité de développer une bactériémie mettant en jeu leur pronostic vital.

Des changements significatifs dans le spectre des microorganismes isolés de cultures établies à partir de prélèvements sanguins ont été rapportés chez les patients atteints du cancer ces dernières années.

Cette méta-analyse de 2013 réalisée depuis 2008, comprenant 27 articles, a démontré que les BGN étaient les pathogènes les plus fréquemment isolés, particulièrement dans les études avec une utilisation minimale de l'antibioprophylaxie.

Une autre tendance importante est l'émergence étendue de souches antibiorésistantes associées avec un risque augmenté de morbidité, de mortalité et de coûts élevés de prise en charge.

On observe une incidence croissante de l'antibiorésistance à la fois chez les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif.

Diverses études rapportent une augmentation du portage de BMR au fil des années ; par exemple, en Suède une équipe a trouvé chez des patients atteints du cancer une augmentation d'*E. coli* résistants aux fluoroquinolones de 2 à 16% entre 1999-2001 et 2002-2008, en Allemagne on a observé chez des patients cancéreux une prévalence de 17.5% de portage fécal d'E-BLSE, et aux Etats-Unis il a été rapporté une augmentation significative dans le pourcentage de souches d'EC-BLSE de 4.5% en 1999 à 19.4% en 2008.

En conclusion, il est clairement mis en évidence que le portage de BMR chez les patients cancéreux est en augmentation, suivant ainsi la tendance observée dans la population générale, mais ces patients immunodéprimés sont beaucoup plus à risque de complications potentiellement fatales.

2. Chez les patients subissant une greffe :

Une première étude s'est intéressée au portage de souches de SARM chez les patients hospitalisés en service de chirurgie et de transplantation [75].

En effet, la prévalence augmentée du SARM multirésistant est un problème substantiel dans les hôpitaux du monde entier, et particulièrement dans les services avec des patients immunodéprimés subissant une greffe d'organe.

Cette étude a caractérisé l'épidémiologie et les profils de sensibilité aux antibiotiques des souches de SARM acquises à l'hôpital chez ces patients des services de chirurgie-transplantation.

Elle a analysé 26 souches de SARM isolées chez 22 patients hospitalisés dans 3 services différents dans une clinique de Varsovie en Pologne de 2010 à 2011.

On a détecté 11 patients comme étant porteurs asymptomatiques de SARM. De plus, ces souches de SARM isolées étaient le plus souvent résistantes à la ciprofloxacine (100%), à l'érythromycine (96.2%), à la clindamycine (84.6%) et à la gentamicine (30.8%).

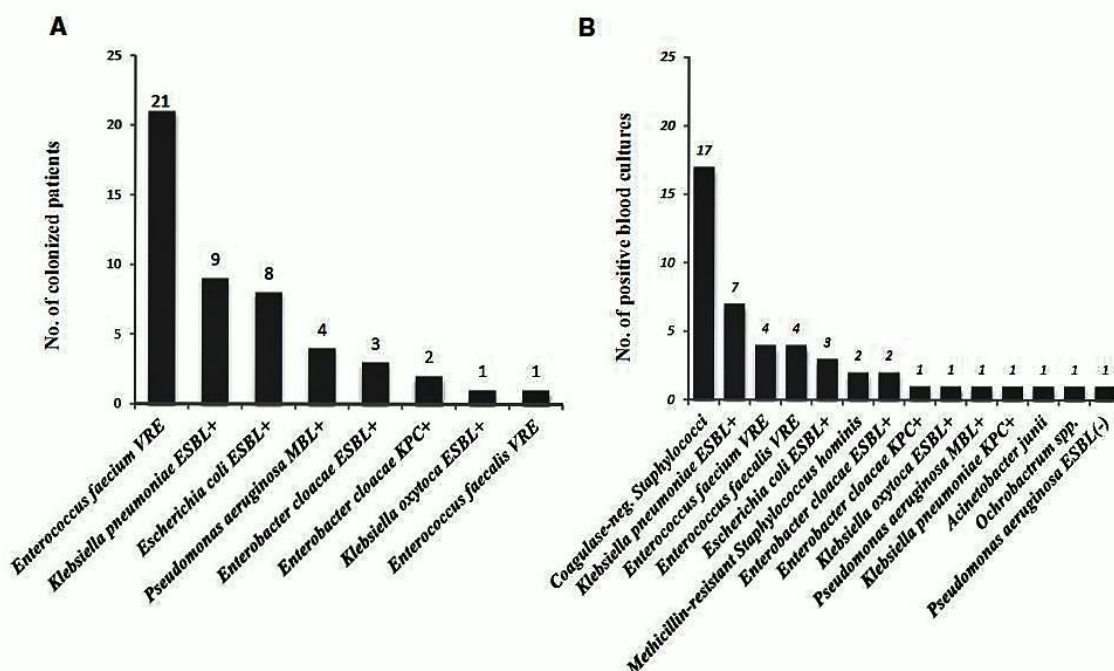
Au total, 50% des patients du groupe d'étude étaient porteurs asymptomatiques de SARM au niveau du nez, de la gorge et/ou du tractus gastro-intestinal ; 3 d'entre eux avaient un antécédent d'infection causée par une souche de SARM.

Ces données confirment que le portage de SARM est en augmentation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur suite à une greffe d'organe.

Une seconde étude polonaise [76] s'est penchée sur la problématique, mais cette fois-ci chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. En effet, on sait que les patients en hématologie sont particulièrement touchés par ce portage de bactéries antibiorésistantes, puisqu'il s'agit de patients avec des troubles sanguins néoplasiques nécessitant fréquemment une prophylaxie anti-infectieuse avec des antibiotiques et recevant des traitements immunosuppresseurs.

L'étude s'est déroulée de 2010 à 2013 dans un hôpital à Varsovie en Pologne, et a analysé un total de 107 patients.

Figure 19 : Fréquence des espèces bactériennes isolées à partir d'écouvillons du rectum au moment de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (A) et après (B) [76] :



Au moment de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 31% des patients étaient colonisés par des bactéries antibiorésistantes : 27% de bactéries à Gram positif résistantes à la vancomycine, 20% de bactéries à Gram négatif productrices de BLSE et 6% de bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes.

De plus, 14% des patients ont été identifiés comme d'anciens porteurs de BMR (plus d'un an avant la greffe).

Dans cette analyse rétrospective monocentrique, une colonisation intestinale avec au moins une bactérie antibiorésistante a été retrouvée parmi environ un tiers des patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les patients étaient plus fréquemment colonisés par des ERV ou des E-BLSE, cependant une proportion était colonisée par 1 à 4 bactéries antibiorésistantes différentes.

Une troisième étude a eu pour but de décrire l'épidémiologie et les facteurs de risque de portage de BMR isolées à partir d'échantillons respiratoires invasifs durant une hospitalisation en unité de soins intensifs de patients ayant subi une greffe de poumon [77].

Cette étude s'est basée sur l'analyse rétrospective de 176 patients hospitalisés en unité de soins intensifs après une greffe de poumon. Elle s'est déroulée à l'hôpital Bichat Claude-Bernard à Paris, de janvier 2006 à décembre 2012.

Les patients recevaient comme traitement immunosuppresseur de la cyclosporine, de l'azathioprine et de la prednisolone.

Les échantillons respiratoires ont été recueillis tous les 2-3 jours dans le cadre du monitoring microbiologique en place dans cet établissement, et à chaque fois qu'il y avait une infection.

Un total de 1176 bactéries ont été mises en culture, et des tests de sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés sur 1046 souches. De ce fait, 404 souches de BMR ont été détectées (soit 39% des souches) chez 90 patients (soit 51% des patients).

Tableau 28 : Bactéries multirésistantes isolées à partir d'échantillons respiratoires invasifs [77]:

MDR strains	n (%)
Gram-positive bacteria	
Coagulase-negative staphylococci	79 (19.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	46 (11.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	7 (1.7)
Gram-negative bacteria	
Enterobacteriaceae	
<i>Escherichia coli</i>	18 (4.5)
<i>Klebsiella species</i>	21 (5.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (4.7)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0.5)
<i>Enterobacter species</i>	75 (18.6)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	19 (4.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	56 (13.9)
<i>Serratia marcescens</i>	4 (1)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0.5)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0.2)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.2)
<i>Hafnia alvei</i>	3 (0.7)
<i>Citrobacter brakii</i>	2 (0.5)
Non-fermenting gram-negative bacilli	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	82 (20.3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41 (10.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (3.7)

Les BMR pathogènes les plus fréquentes étaient : *Pseudomonas aeruginosa*, les staphylocoques à coagulase négative et les entérobactéries (*Enterobacter spp* en particulier).

Au fur et à mesure des semaines pendant lesquelles les patients étaient surveillés, on a observé une augmentation des taux de portage de BMR :

- Semaine 1 : 22% des isolats étaient des bactéries antibiorésistantes ;
- Semaine 2 : 40% des isolats ;
- Semaine 3 : 42% des isolats ;
- Semaine 4 : 54% des isolats.

Ces données démontrent qu'une large proportion de bactéries antibiorésistantes est détectée dans les échantillons respiratoires invasifs chez les patients greffés des poumons, et que cette proportion augmente avec la durée d'hospitalisation et de traitement des patients.

Une autre étude [78] a comparé la distribution des espèces et la sensibilité aux antibiotiques de 1052 isolats provenant de cultures issues de prélèvements d'échantillons d'urine obtenus à partir de deux cohortes successives de patients greffés du rein dans un même centre de transplantation au sein d'un hôpital universitaire de Madrid en Espagne : une cohorte A de 189 patients subissant une greffe rénale entre janvier 2002 et décembre 2004, et une cohorte B de 115 patients avec une greffe rénale entre janvier 2011 et décembre 2013. Tous les patients recevaient un traitement immunosuppresseur dans le cadre de leur greffe de rein.

Ils ont découvert qu'une majorité des isolats révélait une bactériurie asymptomatique : 86.9% dans la cohorte A, et 92.3% dans la cohorte B.

Ils ont également observé que les taux de résistance aux antibiotiques parmi les entérobactéries étaient plus élevés dans la cohorte B pour toutes les classes d'antibiotiques, à l'exception de la fosfomycine.

Lorsque l'on compare avec la cohorte A, on observe une augmentation significative de la multirésistance aux antibiotiques parmi les isolats de la cohorte B (43.9% vs. 67.8%), notamment les E-BLSE (6.6% vs. 26.1%) et les entérobactéries productrices de carbapénémases (0.0% vs. 5.0%).

De plus, les isolats de BMR étaient responsables de 69.1% des épisodes d'infection du tractus urinaire symptomatique dans la cohorte B. Cela appuie l'hypothèse que le portage de telles bactéries est un facteur de risque d'infection ultérieure, notamment dans une population fragilisée par des traitements immunosuppresseurs, les complications peuvent rapidement devenir fatales.

En conclusion, toutes les données apportées par ces études dénotent une tendance inquiétante quant au portage de BMR chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. Cependant, il n'est pas clairement mis en évidence que l'immunosuppression en elle-même ou les antibiothérapies fréquentes sont les facteurs de risque de colonisation par des bactéries antibiorésistantes.

Une étude a cherché à déterminer la relation entre l'immunosuppression et l'acquisition de BMR en unité de soins intensifs [79].

Il s'agissait d'une étude cas-témoins rétrospective basée sur des données recueillies de janvier 1999 à janvier 2001.

Elle définissait l'immunosuppression comme une atteinte par une hémopathie maligne, une leucopénie, ou la prise chronique d'un traitement immunosuppresseur.

Un dépistage des BMR était réalisé à l'admission dans l'unité de soins intensifs puis de manière hebdomadaire. Au total, 128 patients immunodéprimés furent appariés avec des patients immunocompétents témoins.

L'incidence de BMR était significativement plus élevée chez les patients immunodéprimés que chez les patients témoins. Cependant, l'immunodépression n'était pas indépendamment associée avec l'acquisition de ces bactéries en unité de soins intensifs.

Toutefois, les mesures de contrôle des infections mises en place dans cette unité de soins intensifs peuvent avoir influencées les résultats (dépistage de BMR en routine et isolement dès l'administration s'il y a un portage de BMR et/ou une immunosuppression).

Une explication possible est que l'immunosuppression mène à un recours plus fréquent à l'antibiothérapie, qui à son tour augmente l'acquisition de BMR dans l'unité de soins intensifs, puisque l'antibiothérapie a été identifiée comme un facteur de risque dans cette étude.

La conclusion que l'on peut tirer de toutes ces études est que dans la population générale on peut observer une augmentation du portage sain de BMR, dans la population recevant un traitement immunosuppresseur on note une augmentation similaire, et donc une tendance similaire à celle observée dans la population générale.

Toutefois à cause des traitements immunosuppresseurs, il s'agit d'une population fragile (on peut parler de facteur aggravant), donc même si le traitement en lui-même n'est pas la cause de l'augmentation du portage de BMR, il est tout du moins un facteur fragilisant la population face à ce portage, augmentant significativement le risque de complications qui peuvent être mortelles chez des patients immunodéprimés.

V. Perspectives :

Toutes les données fournies par les diverses études présentées précédemment, mettent clairement en évidence l'augmentation du portage sain de BMR. Quel que soit les catégories de population, la colonisation au niveau intestinal ainsi qu'au niveau ORL par ces organismes ne cesse de croître depuis les dernières décennies.

Il est reconnu que la colonisation par des BMR précède très souvent une infection par ces mêmes bactéries, et augmente également le risque de transmission à d'autres personnes. L'arsenal d'antibiotiques s'en retrouve alors démunie face aux diverses résistances qui se développent au fur et à mesure que la pression de sélection exercée par les antibiotiques perdure, entre autres facteurs.

De ce fait, il est de plus en plus difficile et complexe de soigner certaines infections, et l'on peut imaginer qu'une « simple » infection urinaire pourrait devenir difficile à traiter et qu'elle entraînera le décès du patient dans un avenir relativement proche.

Fort heureusement, de nombreux scientifiques ont compris le danger et ont étudié diverses solutions potentielles pour, si ce n'est arrêter, tout du moins freiner le phénomène.

A. Conséquences du portage sain de bactéries multirésistantes :

Une équipe de chercheurs français avait réalisé une étude en 2006 [80], où ils trouvaient 0.6% de sujets sains habitant à Paris comme étant porteurs d'EC-BLSE au niveau intestinal. Pour évaluer l'évolution de ce taux, une deuxième étude identique à celle de 2006 a été réalisée en 2011.

Les études qui comparent le taux de colonisation du tractus digestif par une bactérie multirésistante dans une population saine similaire et à un intervalle de temps de quelques années sont extrêmement rares.

Considérant que de telles études sont importantes pour examiner les dynamiques de propagation de ces organismes dans la communauté, cette équipe française a déterminé le taux d'individus sains habitant à Paris et ses environs, et présentant des isolats de bactéries productrices de BLSE dans leurs intestins en 2006 et en 2011.

Pour cela, des sujets adultes en bonne santé qui visitaient le centre d'investigation préventives et cliniques (IPC) à Paris ont été recrutés en février-mars 2011, et des échantillons de selles ont été recueillis.

Parmi les 345 sujets inclus dans l'étude, 21 présentaient un portage fécal d'EC-BLSE, soit un taux de 6% (86% de CTX-M parmi les BLSE). Ce taux suit ceux rapportés cette année-là, avec 5.8% en Suisse, 6.4% au Japon et 7.3% en Tunisie.

Tableau 29 : Sensibilité aux antibiotiques des *E. coli* fécaux dominants et *E. coli* fécaux producteurs de BLSE [80] :

Antibiotic	Number (%) of resistant isolates		P value
	ESBL Ec (n= 21)	dominant Ec (n= 321) ^a	
Nalidixic acid	8 (38)	39 (12)	0.003
Ciprofloxacin	6 (28.5)	13 (4)	0.0004
Co-trimoxazole	10 (48)	57 (18)	0.002
Fosfomycin	0	0	—
Gentamicin	3 (14)	6 (2)	0.013
Amikacin	0	0	—
Amoxicillin+ clavulanic acid	3 (1.5)	19 (6)	0.14
Piperacillin+ tazobactam	0	0	—
Imipenem	0	0	—

Ec, *E. coli*; ESBL Ec, ESBL-producing *E. coli*.
^aAmong the 345 included subjects, 24 had *Enterococcus* as the dominant population.

Cette dramatique augmentation par 10 sur une période de 5 ans suggère fortement une dissémination rapide d'isolats producteurs de BLSE dans la communauté des environs de Paris.

La propagation rapide et étendue des *E. coli* BLSE dans la population générale va probablement représenter un problème de santé publique majeure dans un futur proche.

Puisque la colonisation augmente fortement le risque d'infection, ces organismes vont probablement causer de plus en plus d'infections communautaires, en particuliers des infections du tractus urinaire.

En conclusion, les données rapportées par cette étude dénotent une tendance alarmante, en effet l'augmentation du taux de sujets sains avec un portage fécal d'*E. coli* BLSE sur une période de 5 ans (0.6% en 2006 à 6% en 2011, soit une multiplication par 10) suggère une large dissémination de ces isolats dans la communauté parisienne.

Une autre étude française de 2013 a également enquêté sur les conséquences d'un portage intestinal de BMR [81].

En effet, le microbiote intestinal est un environnement complexe qui abrite 10^{13} à 10^{14} bactéries, et parmi ces bactéries il y a les entérobactéries multirésistantes, avec des densités intestinales qui peuvent varier substantiellement, en particulier selon l'exposition aux antibiotiques.

Les entérobactéries ne représentent qu'une petite proportion du microbiote intestinal ($1/10^4$) mais elles sont des pathogènes majeurs pour l'homme, et dont l'antibiorésistance ne cesse d'augmenter, se posant ainsi comme une menace significative vis-à-vis de la santé publique.

Le but de cette étude a été d'identifier les causes entraînant les variations de densité ou la relative abondance de cette colonisation intestinale, les conséquences cliniques de ces variations et les perspectives qui permettraient de maintenir ces marqueurs à des niveaux bas.

Cette équipe française a déterminé les conséquences d'une colonisation augmentée par des BMR comme étant :

- Une augmentation du risque d'infections causées par des entérobactéries résistantes ;
- Des infections urinaires en augmentation, surtout causées par des entérobactéries (en particulier *E. coli*) provenant du microbiote intestinal ;
- La densité augmentée de bactéries résistantes causerait une augmentation de leur translocation et donc de bactériémies ;
- Une augmentation de la transmission croisée porteur sain-patient.

L'augmentation du portage sain de BMR pose donc un problème majeur de santé publique, et il est primordial de trouver et de développer des solutions afin d'y remédier.

B. Solutions potentielles vis-à-vis de cette problématique :

Cette même étude française [81] s'est donc également intéressée aux perspectives possibles afin de réduire cette colonisation intestinale par des BMR, pour cela elle a passé en revue les avancées récentes dans les stratégies développées pour maintenir les entérobactéries multirésistantes à des densités intestinales basses.

Parmi les diverses solutions potentielles, il y a la décontamination digestive sélective. Elle consiste à éliminer les entérobactéries multirésistantes du lumen intestinal et prévenir les infections et/ou la dissémination.

Le patient reçoit, par voie orale ou par voie parentérale, des antibiotiques à large spectre sur une courte durée, avec pour but d'éradiquer les bactéries les plus potentiellement pathogènes et/ou les BMR du microbiote intestinal, tout en épargnant les anaérobies autant que possible.

Cette stratégie est surtout utilisée en oncologie-hématologie ou en service de soins intensifs. Elle soulève le problème de l'utilisation d'un antibiotique de dernier recours, la colistine, avec le risque

de sélectionner des entérobactéries multirésistantes dans le microbiote qui deviendraient également résistantes à cet antibiotique. Jusqu'à maintenant, la décontamination digestive sélective a surtout été étudiée dans des pays qui avaient une prévalence basse d'entérobactéries multirésistantes, et ce risque pourrait être plus important dans les pays avec une prévalence plus élevée.

Il existe une autre stratégie potentielle pour diminuer la colonisation intestinale par des BMR : il s'agit de l'inactivation des antibiotiques dans les intestins.

Au lieu d'éradiquer ces bactéries antibiorésistantes, une autre approche serait de prévenir leur croissance démesurée en inactivant les antibiotiques dans les intestins durant les traitements.

Les antibiotiques oraux sont principalement absorbés dans le jéjunum proximal, cependant une fraction atteint le colon, où la densité de bactéries est maximale. En parentérale, les antibiotiques sont filtrés par le foie et une fraction est excrétée par la vésicule biliaire dans le jéjunum et elle atteint ensuite le colon.

De ce fait, le concept de créer des médicaments ou des bêta-lactamases capables d'inactiver les antibiotiques à partir du colon, a émergé.

De plus amples études sont attendues afin d'évaluer l'efficacité d'une telle stratégie.

Ensuite, une autre possibilité est l'utilisation de probiotiques et la transplantation de microbiote fécal.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui peuvent conférer un bénéfice de santé à leur hôte, les plus utilisés sont les bifidobactéries, *E. coli* Nissle 1917 ou encore *Saccharomyces boulardii* (une levure).

Il n'y a pas de données concernant un possible effet barrière de ces probiotiques contre les bactéries résistantes. Un autre souci croissant avec ces probiotiques est le faible taux de preuves que l'ingestion massive d'une seule espèce peut restaurer entièrement le microbiote intestinal dans une mesure significative.

Une autre voie potentielle pour rétablir le microbiote est la transplantation de microbiote fécal, consistant à instiller une suspension liquide de selles d'un donneur sain dans le tractus gastro-intestinal d'un patient afin de restaurer le microbiote intestinal immédiatement après une perturbation, telles que celles causées par la prise d'antibiotiques.

Chez les hommes, cette méthode a démontré une grande efficacité chez les patients avec des infections récurrentes à *Clostridium difficile*.

Sa principale limite est la répugnance, ce qui pourrait être résolu par une instillation rectale au lieu de la voie orale.

Une autre limite est la non-détection de pathogènes dans les échantillons fécaux administrés, cela pourrait être résolu notamment en utilisant des préparations contenant un cocktail de souches définies.

Des études sont nécessaires afin d'évaluer son efficacité dans un contexte d'épidémie d'entérobactéries multirésistantes pour diminuer le risque de leur transmission et d'infections.

Enfin, des programmes de bon usage des antibiotiques existent afin de garder les entérobactéries multirésistantes à des densités basses.

Ce bon usage des antibiotiques consiste en plusieurs étapes ; tout d'abord, on évite les prescriptions non justifiées d'antibiotiques ; ensuite, le switch vers un antibiotique plus adapté en terme de spectre en s'aidant des antibiogrammes ; enfin, le choix de l'antibiotique avec l'impact le plus bas sur le microbiote intestinal dans les cas le permettant.

Une autre équipe de chercheurs s'est intéressée à étudier les diverses solutions qui pourraient potentiellement amoindrir ce fardeau qu'est la colonisation par des BMR [44].

En effet, lorsque l'on prend en compte les rôles importants du microbiote intestinal dans la régulation de la physiologie de l'hôte, et les multiples inconvénients de l'utilisation des antibiotiques, trouver une alternative ou des stratégies complémentaires pour combattre les infections est impératif. Différentes approches prometteuses ont été proposées pour tenter de résoudre ce problème.

Tout d'abord, réformer ou établir une série de mesures complémentaires de santé publique peut diminuer de façon importante le recours aux antibiotiques.

L'amélioration de l'hygiène, l'utilisation étendue des vaccins et un meilleur contrôle des infections à l'hôpital, ont prouvé être des outils extrêmement efficaces dans la réduction des besoins en antibiothérapie.

De plus, réduire l'utilisation non justifiée de ces molécules dans les pratiques d'élevage animal doit également être considéré.

La résistance à la colonisation à travers le transfert de microbiote peut se substituer aux antibiotiques en restaurant les communautés commensales. Il s'agit donc de la transplantation de microbiote fécal, déjà avancée précédemment comme une solution potentielle.

Cette transplantation de microbiote fécal a été testée chez des souris : les ERV colonisent les intestins suite à un traitement antibiotique, avant de s'étendre à la circulation sanguine, et de ce

fait, représente une menace majeure pour les patients hospitalisés. Dans une étude, la transplantation de microbiote fécale contenant des espèces de *Barnesiella* avait efficacement libéré les intestins des ERV chez des souris colonisées, une découverte prometteuse qui requière davantage de recherches.

Une autre stratégie consistant en l'administration de ligand bactérien à la suite d'une déplétion du microbiote a été testée et a démontré pouvoir protéger les souris des infections. Le ligand R848, un agoniste du TLR7/8, délivré oralement aux souris, a été rapporté comme protégeant contre la colonisation par les ERV.

De ce fait, l'administration contrôlée de ligands microbiens représente un outil potentiel important afin de restaurer un état immunitaire inné basal et une protection chez les sujets hospitalisés sous antibiothérapie.

La reconnaissance de l'effet marqué des antibiotiques sur la composition du microbiote a conduit à la recherche d'une série de composés bactéricides à spectre plus étroit.

Par exemple, la thuricin-D, une bactériocine produite par *Bacillus thuringiensis*, a montré être tout aussi efficace que la vancomycine ou le métronidazole contre *Clostridium difficile* sans impacter la composition du microbiote dans un système de culture fécale modélisant le colon humain.

En exploitant le principe du ciblage sélectif, une étude récente a ingénieusement conjugué un analogue de la rifampicine (rifalogue) et un anticorps spécifique de *S. aureus* pour cibler le SARM intracellulaire (qui est un réservoir pathogène important car protégé de l'action des antibiotiques).

Le complexe anticorps-rifalogue était plus efficace que les antibiotiques non couplés dans le combat contre l'infection dans un modèle de souris *in vivo*.

Cette approche peut, en principe, convenir pour beaucoup de pathogènes intracellulaires.

Enfin, une stratégie pour éliminer des cibles bactériennes sélectionnées exploitant le système CRISPR/Cas9 a été récemment proposé.

CRISPR/Cas9 est un système immunitaire bactérien qui peut aisément être programmé pour cliver des séquences d'ADN d'intérêt (tests chez *E. coli* et *S. aureus*).

La délivrance de ce matériel génétique via un phage a engendré une destruction et une mortalité efficace des bactéries dans les deux cas.

L'avantage de cette technique réside dans l'absence de développement de résistance contre le phage, la sensibilité est particulièrement importante et permet donc une discrimination. De ce fait, dans les modèles *in vivo*, il n'y a que la bactérie portant un gène-cible qui sera tuée, les bactéries à proximité seront épargnées.

Ce système a permis la destruction sélective de pathogènes, même les antibiorésistants, sans affecter le microbiote alentour.

Il y a donc de nombreuses solutions potentielles afin de lutter contre la colonisation par des BMR, certaines nécessitent davantage d'études afin de prouver leur efficacité ou leur faisabilité en pratique, cependant cela reste très prometteur.

CONCLUSION

Le portage sain de BMR est un phénomène insidieux qui augmente le risque de transmission de ces bactéries à d'autres personnes. Suite aux multiples transmissions croisées : les bactéries antibiorésistantes parviennent à coloniser le microbiote d'une personne fragilisée (co-morbidités, traitements causant une immunodépression, etc....), pouvant entraîner chez elle des infections sévères, particulièrement compliquées à traiter du fait du profil de résistance de la BMR en cause.

L'antibiorésistance est une menace réelle dans le monde entier, qui plus est, une menace croissante, et le portage sain suit cette même tendance.

Les BMR peuvent entraîner des infections courantes (ex : infections urinaires...), qui autrefois étaient facilement prises en charge, mais qui désormais peuvent entraîner le décès du patient faute de traitement adéquat disponible.

Il semble important de se pencher sur la problématique du portage asymptomatique afin de prévenir au mieux, ou tout du moins de limiter, la transmission des BMR à d'autres patients.

Au fil de ce travail, il a été mis en évidence que certaines catégories de population sont particulièrement à risque de développer un portage de BMR. Il semble alors intéressant que pour éviter la transmission à d'autres personnes, un dépistage systématique de ces patients soit réalisé à leur entrée à l'hôpital, afin de les isoler si les résultats s'avèrent positifs.

La gestion de ce portage sain et du risque de transmission passe tout d'abord par un dépistage à l'admission lorsqu'il y a hospitalisation, peu importe la raison, l'hôpital étant un lieu où la transmission est fort susceptible d'être à destination d'un patient fragilisé à risque de développer une infection sévère, et le respect strict de règles d'hygiène standards.

Enfin, certains chercheurs se sont penchés sur cette problématique, et certaines de leurs solutions potentielles sont très prometteuses, comme la transplantation de microbiote fécal, l'inactivation de l'antibiotique au niveau intestinal, ou encore le complexe CRISPR/Cas9 qui ne s'attaque qu'aux bactéries présentant un gène cible.

Davantage de recherches sont nécessaires, mais il faut continuer à persévérer dans cette voie afin de limiter la catastrophe sanitaire que l'antibiorésistance et la pénurie de nouveaux antibiotiques pourraient amener à l'échelle mondiale.

Le pharmacien a également un rôle à jouer en promulguant le bon usage des antibiotiques auprès des patients, mais également auprès des médecins de ville, afin de les sensibiliser à cette problématique. La communication et les échanges d'informations ne peuvent qu'être bénéfiques dans la lutte contre le portage sain, la transmission et l'infection à BMR.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] – Vodovar D., Marcadé G., Raskine L., Malissin I. et Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. La Revue de médecine interne, 2013;34 :687-693
- [2] – Eveillard M., Lescure F.X., Eb F. et Schmit J.L. Portage, acquisition et transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en milieu communautaire. Conséquences en terme de politique de prévention et d'antibiothérapie. Médecine et maladies infectieuses, 2002;32 :717-724
- [3] – Lesens O. L'Entérocoque résistant à la vancomycine. Néphrologie & Thérapeutiques, 2009 ;5(4) :261-264
- [4] – Woerther P.-L., Burdet C., Chachaty E. et Andremont A. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. Clinical Medical Reviews, 2013;26(4):744-758
- [5] – Woerther P.-L., Angebault C, Lescat M., Ruppé E. et al. Emergence and Dissemination of Extended-Spectrum β -Lactamas-Producing *Escherichia coli* in the Community: Lessons from the Study of a Remote and Controlled Population. The Journal of Infectious Diseases, 2010;202(4):515-523
- [6] – Castillo Garcia FJ, Seral Garcia C et al. Prevalence of fecal carriage of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in hospitalized and ambulatory patients during two non-outbreak periods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007;26:77-78
- [7] – Ruke C., Armand-Lefevre L., Lolom L., Andremont A. et al. Epidemiology of multidrug resistant bacteria in patients with long hospital stays. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007;28(11):1255-60
- [8] – Birgand G., Armand-Lefevre L., Lolom L., Andremont A. et al. Duration of colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after hospital discharge. Am J Infect Control, 2013;41(5):443-7
- [9] – Kaspar T., Schweiger A., Droz S., Marschall J. Colonization with resistant microorganisms in patients transferred from abroad: who needs to be screened ? Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2015;4:31
- [10] – Ludden C., Cormican M., Vellinga A. et al. Colonisation with EBSL-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* , vancomycin-resistant enterococci, and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility over one year. BMC Infectious Diseases, 2015; 15:168
- [11] – Ebrahimi F., Mozes J. et al. Carriage rates and characteristics of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases in healthy individuals: comparison of applicants for long-term care and individuals screened for employment purposes. Chemotherapy, 2014;60:239-249
- [12] – March A., Aschbacher R., Dhanji H. et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. Clin Microbiol Infect, 2010;16:934-944
- [13] – Jans B., Schoevaerts D., Huang T-D., Berhin C., Latour K. et al. Epidemiology of Multidrug-Resistant Microorganisms among Nursing Home residents in Belgium. PLoS ONE, 2013;8(5):e64908
- [14] – Denis O., Jans B., Deplano A., Nonhoff C. et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among residents of nursing homes in Belgium. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2009;64:1299-1306

- [15] – Luvsansharav U.-O., Hirai I., Niki M., Nakata A., Yoshinaga A. et al. Fecal carriage of CTX-M β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in nursing homes in the Kinki region of Japan. *Infection and Drug resistance*, 2013;6:67-70
- [16] – Lukac P., Bonomo R. et Logan L. Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Children : Old Foe, Emerging Threat. *Clinical Infectious Diseases*, 2015; 60 (9):1389-1397
- [17] – Hijazi S., Fauzi M, Ali F et Abd El Galil K. Prevalence and characterization of Extended-spectrum β -lactamases producing *Enterobacteriaceae* in healthy children and associated risk factors. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016;15:3
- [18] – Stoesser N., Xayaheuang S., Vongsouvath M., Phommasone K., Elliott I. et al. Colonization with *Enterobacteriaceae* producing ESBLs in children attending pre-school childcare facilities in the Lao People's Democratic Republic. *J Antimicrob Chemother*, 2015;70:1893-1897
- [19] – Rettedal S., Löhr I.H., Bernhoff E., Natår O.B., Sundsfjord A. et Øymar K. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among pregnant women in Norway: prevalence and maternal-neonatal transmission. *Journal of Perinatology*, 2015;35:907-912
- [20] – Denkel L.A., Schwab F., Kola A., Leistner R., Gorten L. et al. The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E). *J Antimicrob Chemother*, 2014; 69:2230-2237
- [21] – Albrich WC., Harbarth S. Health-care workers : source, vector, or victim of MRSA ? *Lancet Infect Dis*, 2008; 8:289-301
- [22] – Eveillard M., Martin Y., Boussougant Y., Joly-Guillou ML. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees : prevalence, duration and transmission to households. *Infect Control Hop Epidemiol*, 2004;25(2):114-120
- [23] – Adler A., Baraniak A., Izdebski R., Fiett J., Salvia A. et al. A multinational study of colonization with extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in healthcare personnel and family members of carrier patients hospitalized in rehabilitation centers. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014;20:O516-O523
- [24] – Mulqueen J., Cafferty F., Cormican M., Keane J.D., Rossney A.. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in GPs in the West of Ireland. *British Journal of General Practice*, 2007;57:811-813
- [25] – Morgenstern M., Erichsen C., Hockl S., Mily J, Militz M., Friederichs J. et al. Antibiotic resistance of commensal *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative *Staphylococci* in an International cohort of surgeons : A prospective point-prevalence study. *PLoS ONE*, 2016;11(2): e0148437
- [26] – Weese J.S., Caldwell F., Willey B.M., Kreiswirth B.N. et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. *Veterinary Microbiology*, 2006; 114:160-4
- [27] – Anderson M. E.C., Lefebvre S. L., Weese J.S. Evaluation of prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Veterinary Microbiology*, 2008; 129:410-7
- [28] – O'Mahony R., Abbott Y., Leonard F.C., Markey B.K. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Veterinary Microbiology*, 2005; 109:285-96
- [29] – Baptiste K.E., Williams K., Williams N.J. et al. Methicillin-resistant staphylococci in companion animals . *Emerging Infectious Diseases*, 2005; 11:1942-4

- [30] – Weese J.S., Dick H., Willey B.M., McGeer A. et al. Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Veterinary Microbiology*, 2006; 115:148-55
- [31] – Aubry-Damon H, Grenet K, Ndiaye-Sall P, Che D, Corderio E, Bougnoux M, et al. Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerging Infectious Diseases*, 2004; 10:873-9
- [32] – Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls and pigs. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11:711-14
- [33] – Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese J.S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*, 2008; 128:298-303
- [34] – Oppliger A, Moreillon P, Charrière N, Giddey M, Morisset D, Sakwinska O. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains acquired by pig farmers from pigs. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012; 78:8010-14
- [35] – Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, et al. (2009) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strain ST398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS ONE* 4(1): e4258. doi:10.1371/journal.pone.0004258
- [36] – Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, van Duijkeren E, et al. (2010) Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in Veal Calf Farming: Human MRSA Carriage Related with Animal Antimicrobial Usage and Farm Hygiene. *PLoS ONE* 5(6): e10990. doi:10.1371/journal.pone.0010990
- [37] – Juhász-Kaszanyitzky E, Jánosi S, Somogyi P, Dán A, van der Graaf-van Bloois L, van Duijkeren E, Wagenaar JA. MRSA Transmission between Cows and Humans. *Emerging Infectious Diseases*, 2012; 13:630-2
- [38] – Hwa Lee J. Methicillin (Oxacillin)-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Major Food Animals and Their Potential Transmission to Humans. *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, p6489-6494
- [39] – Van der Bij A. K. et Pitout J. D. D. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012; 67: 2090-2100
- [40] – Östholm-Balkhed A., Tärnberg M., Nilsson M., Nilsson L. E., Hanberger H. et Hällgren A. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae : incidence and risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2013; 68 : 2144-2153
- [41] – Kantele A., Lääveri T., Mero S., Vilkinen K., Pakkanen S. H., Ollgren J., Antikainen J. et Kirveskari J. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by Extended-Spectrum Betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*, 2015; 60 : 837-846
- [42] – Arcilla et al. The Carriage Of Multiresistant Bacteria After Travel (COMBAT) prospective cohort study : methodology and design. *BMC Public Health*, 2014; 14: 410
- [43] – Kirchner M., Mafura M., Hunt T., Abu-Oun M. et al. Antimicrobial resistance characteristics and fitness of Gram-negative fecal bacteria from volunteers treated with minocycline or amoxicillin. *Frontiers in Microbiology*, 2014;5(722)
- [44] – Becattini S., Taur Y. et Pamer E. G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends in Molecular Medicine*, 2016;22(6):458-478
- [45] – Jemberg C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME*, 2007;1:56-66
- [46] – Levy S. B. et al. High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988;32:1801-1806

- [47] – Sommer M.O. et al. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science*, 2009; 325:1128–1131
- [48] – Looft T. et al. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2012;109 :1691–1696
- [49] – Francino M.P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome : Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front. Microbiol.*, 2016;6:1543
- [50] – Korpela K., Salonen A., Virta L. J., Kekkonen R. A. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in finnish pre-school children. *Nature Communication*, 2016; DOI:10.1038
- [51] – Padmavathy K., Padma K. et Rayasekaran S. Multidrug resistant CTX-M-producing *Escherichia coli* : a growing threat among HIV patients in India. Hindawi Publishing Corporation – *Journal of Pathogens*, 2016;volume 2016:article ID4152704
- [52] – Shet A., Mathema B., Mediavilla J.R., Kishii K et al. Colonization and subsequent skin and soft tissue infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cohort of otherwise healthy adults infected with HIV type 1. *The Journal of Infectious Diseases*, 2009;200:88-93
- [53] – Chacko J., Kuruvila M. et Bhat G.K. Factors affecting the nasal carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Indian J Med Microbiol*, 2009; 27(2):146-148
- [54] – Imaz A., Camoez M., Di Yacovo S., Gasch O. et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV-infected patients in Barcelona, Spain : a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 2015;15:243
- [55] – Zervou F.N., Zacharioudakis I.M., Ziakas P.D., Rich J.D. et Mylonakis E. Prevalence of and risk factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV infection: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2014;59(9):1302-1311
- [56] – Tibebe Lemma M., Zenebe Y., Tulu B., Mekkonen D., Mekkonen Z. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* among HIV-infected pediatric patients in northwest Ethiopia : carriage rates and antibiotic co-resistance profiles. *PLoS ONE*, 2015;10(9):e0137254
- [57] – Cotton M.F., Wasserman E., Smit J., Whitelaw A. et Zar H.J. High incidence of antimicrobial resistant organisms including extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasopharyngeal and blood isolates of HIV-infected children from Cape Town, South Africa. *BMC Infectious Diseases*, 2008;8:40
- [58] – Sethi S., Mewara A., Dhatwalia S.K., Singh H. et al. Prevalence of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV seropositive and seronegative patients with pulmonary tuberculosis in north India. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:137
- [59] – Mika M., Korten I., Regamey N., Frey U., Casaulta C., Latzin P. et Hilty M. The nasal microbiota in infants with cystic fibrosis in the first year of life : a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 2016; 4:627-635
- [60] – Prevaes S., de Winter de Groot K., Janssens H. et al. Development of the nasopharyngeal microbiota in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015; 193:504-515
- [61] – Reiter K., Mombach Pinheiro Machado A., Peixoto de Freitas A. et Barth A. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with SCCmec type III in cystic fibrosis patients in southern, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2010; 43(4):377-381
- [62] – Millar FA, Simmonds NJ, Vodson ME. Trends in pathogens colonising the respiratory tract of adult patients with cystic fibrosis, 1985 – 2005. *J Cyst Fribros*, 2009;8:386-391
- [63] – Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest*, 2009;136:1554-1560

- [64] – Solis A, Brown D, Hughes J et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis : an eradication protocol. *Pediatric Pulmonology*, 2003;36:189-195
- [65] – Soo-Kyung P., Kyung-Jo K., Sang-Oh L., Dong-Hoon Y. et al. Ciprofloxacin usage and bacterial resistance patterns in Crohn's Disease patients with abscesses. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014;48(8):703-707
- [66] – Dogan B., Scherl E., Bosworth B. et al; Multidrug-resistance is common in *Escherichia coli* associated with ileal Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2013;19(1):141-150
- [67] – Vaisman A., Pivovarov K., McGeer A. et al. Prevalence and incidence of antimicrobial-resistant organisms among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2013;24(4):e117-e121
- [68] – Schlievert P., Salgado-Pabón W. et Klingelutz A. Does *Staphylococcus aureus* have a role in the development of type 2 diabetes mellitus? *Future Microbiol*, 2015;10(10):1549-1552
- [69] – Daeschlein G., von Podewils S., Bloom T., Assadian O., Napp M., Haase H. et Jünger M. Risk factors for MRSA colonization in dermatologic patients in Germany. *Journal of the German Society of Dermatology*, 2015:1015-1022
- [70] – Kutlu SS., Cevahir N., Akalin S., Akin F et al. Prevalence and risk factors for methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* colonization in a diabetic population : a prospective cohort study. *American Journal of Infection Control*, 2012;40:365-368
- [71] – Saxena AK., Panhotra BR., Venkateshappa CK., Sundaram DS., Naguib M., Uzzaman W. et Al Mulhim K. The impact of nasal carriage of methicillin-resistant et methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MRSA & MSSA) on vascular access-related septicemia among patients with type-II diabetes on dialysis. *Ren Fail*, 2002;24(6):763-77
- [72] – Bassetti M. et Righi E. Multidrug-resistant bacteria : what is the threat ? *American Society of Hematology*, 2013:428-431
- [73] – Bow E.J. There should be no ESKAPE for febrile neutropenic cancer patients : the dearth of effective antibacterial drugs threatens anticancer efficacy. *J Antimicrob Chemother*, 2013; 68:492-495
- [74] – Montassier E., Batard E., Gastinne T., Potel G. et de la Cochetière M.F. Recent changes in bacteremia in patients with cancer : a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013; 32:841-850
- [75] – Szymanek-Majchrzak K., Mlynarczyk A., Dobrzaniecka K, Majchrzak K. et al. Epidemiological and drug-resistant types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from surgical and transplantation ward patients during 2010 to 2011. *Transplantation Proceedings*, 2016;48:1414-1417
- [76] – Bilinski J., Robak K., Peric Z., Marchel H. et al. Impact of gut colonization by antibiotic-resistant bacteria on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective, single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016;22:1087-1093
- [77] – Tebano G., Geneve C., Tanaka S., Grall N., Atchade E., Augustin P., Thabut G., Castier Y. et al. Epidemiology and risk factors of multidrug-resistant bacteria in respiratory samples after lung transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2016;18:22-30
- [78] – Origüen J., Fernandez-Ruiz M., Lopez-Medrano F., Ruiz-Merlo T. et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade : narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*, 2016;18:575-584
- [79] – Nseir S., Di Pompeo C., Diarra M., Brisson H., Tissier S., Boulo M., Durocher A. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria : a case-control study. *Crit Care Med*, 2007;35(5):1318-1323

[80] – Nicolas-Chanoine M-H., Gruson C., Bialek-Davenet S., Bertrand X., Thomas-Jean F., Bert F. et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother*, 2013;68:562-568

[81] -- Ruppé E. et Andremont A. Causes, consequences and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. *Frontiers in Microbiology*, 2013;4(129)

[82] – Rooney P., O'Leary M., Loughrey A., McCalmont M. et al. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrobiol Chemother*, 2009;64:635-641

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : MARQUET
Prénom : Mélanie

Titre de la thèse : Réservoir et transmissibilité des bactéries antibiorésistantes : le portage sain chez l'homme.

Mots-clés : bactéries multirésistantes, SARM, ERV, BLSE, portage sain, colonisation, populations à risque, transmission croisée.

Résumé :

L'antibiorésistance est une menace réelle et croissante dans toutes les parties du monde, elle entraîne une remise en question de notre qualité de vie et les progrès de la médecine moderne. Le portage sain de bactéries multirésistantes est un phénomène sournois par lequel la transmission de ces bactéries se fait impunément et à bas bruit, avec le risque de parvenir jusqu'à des patients fragilisés à risque de développer des infections sévères qui seront très complexes à soigner et donc susceptible de laisser des séquelles, voire d'entraîner le décès. Les populations à risque d'être colonisées de manière asymptomatique sont les personnes exerçant leur métier au contact des malades, des animaux (utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance), les voyageurs, les patients ayant reçu une antibiothérapie, etc.... Ces populations représentent un réservoir important de bactéries multirésistantes, permettant une propagation insidieuse de l'antibiorésistance parmi la population générale.

Membres du jury :

Président : Madame NEUT Christel, Maître de conférences en Bactériologie-Virologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Madame BALDUYCK Malika, Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier à la faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur DUBUQUOY Laurent, Chercheur à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Lille, dans l'équipe UMR995-LIRIC.